



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, y Microbiología

**DOLOR CRÓNICO, DETERIORO FUNCIONAL
Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LAS
PERSONAS MAYORES**

TESIS DOCTORAL

Isabel Rodríguez Sánchez

Directores:

Dra. Esther García García-Esquinas

Dr. Fernando Rodríguez Artalejo

Madrid, 2021

Este trabajo ha sido financiado parcialmente con los proyectos FIS 12/1166, 16/609, 18/0028 y 19/319 (Instituto de Salud Carlos III, Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación y FEDER/FSE), la Iniciativa FRAIOMIC (FP7-HEALTH-2012, propuesta número 305483-2), y el proyecto ATHLOS (EU H2020, proyecto número 635316).

AGRADECIMIENTOS

Nunca quise ser médico de pequeña y, menos aún, médico geriatra (mucho sacrificio y poca recompensa, me decía a mí misma). Tampoco me planteé nunca hacer el doctorado durante la carrera (de nuevo el mismo mantra, mucho sacrificio y poca recompensa). Sin embargo, años después aquí estoy: siendo médico geriatra y terminando mi tesis doctoral.

¡Incoherencias de la vida! Porque sí, ambas requieren mucho esfuerzo, pero la satisfacción personal a cambio es infinita. Mucha ha sido la gente que ha pasado a lo largo de mi vida, aunque este último tramo no habría sido posible sin algunas de ellas.

En primer lugar, quiero dar un enorme GRACIAS, en mayúsculas, a Esther y Fernando, mis directores de tesis. Gracias por brindarme esta oportunidad y abrirme las puertas al mundo de la investigación, gracias por vuestros sabios consejos, por vuestra paciencia más que infinita y por vuestra dedicación. No podría haber tenido mejores directores de tesis.

En segundo lugar, me gustaría agradecer a mis compañeros del Servicio de Geriátrica del Hospital La Paz el animarme a dar este paso en mi carrera profesional. Muchas de vosotras os habéis convertido en amigas, alegrándoos con lo bueno y apoyándome en lo malo, compartiendo risas, viajes, anillos y alguna lagrimilla que otra: Débora, Raquel, Lana, Patri, Carmen. Y, en especial, un infinito gracias a ti, Rocío, velando siempre por mí y acompañándome en todo momento.

Luego llegó mi familia del norte, mis “navarricos”, aquellos que me acogisteis sin pensarlo cuando esta madrileña dejó la “gran ciudad” para irse a Pamplona, con más miedo que otra cosa. Hicisteis de mi estancia allí una etapa inolvidable, tanto en lo personal como en lo profesional: mi guía turístico (y mi mula de garroticos) César, el “siempre dispuesto a todo para ayudarte” Fabri, María (compañera de fatigas, cotilleos, risas y algún que otro vicio), Abel (mi vecino de abajo, siempre con una sonrisa y un vacile), Belén (mi “mamá” del norte, dispuesta a abrirte siempre las puertas de su casa), Nico (siempre preocupado por mi bienestar allí y por mi tesis, procurando lo mejor para mí, nunca podré agradecerte lo suficiente la oportunidad que me diste), a todas las resis del servicio por hacerme el día a

día más fácil y contar conmigo: Itxaso, Fernanda, Ana, Nancy, Marina, Hui; al resto del Servicio de Geriátría y Navarrabiomed: Álvaro, Agurne, Javi (siempre con una palabra amable y una sonrisa en la boca), Bea, Juan, Vincenzo, Carlos y Elena, todo el equipo de enfermería, Fabi, Mikel... y también a las nuevas incorporaciones (alguna de ellas no tan nuevas en mi vida): Ire, Amaya y Lucía, por enseñarme una nueva acepción de “familia”, hasta entonces desconocida para mí.

Gracias también a mi nueva familia madrileña, la del Servicio de Geriátría del Hospital Clínico, que me acogieron con los brazos abiertos y celebraron conmigo la aceptación para publicación del último artículo de la tesis, ¡todavía lo recuerdo! Confiasteis vosotros más en mí, que yo misma, con mis eternas inseguridades. Muchas gracias a todos, de corazón.

Juanlu, mi compañero de piso pamplonica, mi amigo, mi gran descubrimiento del año pasado (aunque te aliasas con mi hermana), muchas gracias por estar ahí y por seguir estando.

Infinitas gracias a todos mis amigos que han estado, están y estarán: a mis “sexies”, incondicionales hasta decir basta, siempre al pie del cañón aunque pasen los años; nos quedan muchas cosas que celebrar. A Judith, por estar en mi vida desde que tengo uso de razón y por traer a mi vida tu mejor regalo: Cata. A Bethania, mi “profe” particular de inglés pero ante todo mi gran amiga, ya sea aquí en España o en Estados Unidos (hazme hueco). A mis vecinos y, en especial, a mis lindas flores. *Thanks to you, for supporting me and believing in me even when I did not do it, thank you for being there.*

Gracias a toda mi familia (con las tres incorporaciones recientes: Carmen, Luis y Nico) por estar a mi lado siempre, en especial a mi abuela Pilarín, quien con mucho sacrificio construyó poco a poco la inmejorable familia de la que formo parte, y a mi abuelo Leo, que aunque no haya podido ver este proyecto terminado, estoy segura de que estaría muy contento por “su médico, su única ahijada”. No podría estar más orgullosa de vosotros. Gracias a mi hermana (gran parte de esto es tuyo), por apoyarme y enseñarme a ser cada día

mejor, porque aunque tú eres la pequeña, tengo muchas cosas que aprender de ti. Te quiero mucho Bati.

Al principio comentaba que no se me pasó por la cabeza ser médico, ni ser geriatra, ni hacer el doctorado pero que, al final, acabé haciendo todo lo anterior. Eso no es casualidad, eso tiene dos nombres: mamá y papá. Gracias a ellos aprendí lo que significa “esfuerzo personal”, “lealtad”, “compañerismo”, “amor”, “devoción por tu trabajo”, “integridad”, “humildad”, que me han hecho ser lo que soy a día de hoy, aunque todavía queda camino por recorrer para llegar a donde estáis vosotros. Mis dos referentes en la vida, mi ejemplo a seguir, a los que tengo presentes (de diferentes maneras) en cada uno de los pasos que voy dando. Espero que, al menos, estéis la mitad de orgullosos de mí de lo que lo estoy yo de vosotros. Os quiero, y te echo de menos. GRACIAS.

ÍNDICE

RESUMEN	1
1 INTRODUCCIÓN	5
1.1 Transición demográfica: el reto del siglo XXI.....	5
1.2 Dolor crónico en las personas mayores.....	5
1.3 Fragilidad y su asociación con el dolor crónico en las personas mayores	7
1.4 Enfermedad cardiovascular y su asociación con dolor crónico en las personas mayores	8
2 OBJETIVOS	10
3 MÉTODOS	12
3.1 Diseño y población del estudio	12
3.2 Variables del estudio	12
3.2.1 Dolor crónico	12
3.2.2 Fragilidad	14
3.2.3 Factores de riesgo cardiovascular	18
3.2.4 Posibles factores confusores de las asociaciones de estudio.....	20
3.3 Análisis estadístico.....	21
3.3.1 Factores asociados a la prevalencia de dolor crónico y su distribución en hombres y mujeres.	21
3.3.2 Asociación entre dolor crónico y riesgo de fragilidad	22

3.3.3	Asociación entre dolor crónico, factores de riesgo cardiovasculares y enfermedad cardiovascular	24
4	RESULTADOS.....	29
4.1	Factores asociados al dolor crónico y su distribución en hombres y mujeres ...	29
4.2	Asociación entre dolor crónico y riesgo de fragilidad	33
4.2.1	Dolor y fragilidad según el fenotipo de Fried	37
4.2.2	Dolor y fragilidad según el Índice de Fragilidad de Rockwood	40
4.3	Asociación entre dolor crónico, factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular.....	45
5	DISCUSIÓN	55
5.1	Factores asociados al dolor crónico y su distribución en hombres y mujeres ...	55
5.2	Asociación entre dolor crónico y riesgo de fragilidad	57
5.3	Asociación entre dolor crónico, factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular.....	58
5.4	Fortalezas y limitaciones.....	60
6	CONCLUSIONES	63
7	BIBLIOGRAFÍA	66

Anexos-Artículos publicados como parte de esta tesis

Artículo 1 gender differences in pain risk in the old age: magnitude and contributors.....	82
Artículo 2 frequency, intensity and localization of pain as risk factors for frailty in older adults .	83
Artículo 3 pain characteristics, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease	84

Listado de tablas

Tabla 1. Variables de salud y dominios incluidos en los criterios de Fried.	14
Tabla 2. Variables de salud y dominios incluidos en Índice de Fragilidad.	15
Tabla 3. Distribución basal de las principales variables sociodemográficas y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en personas mayores de la cohorte Seniors-ENRICA-1.....	26
Tabla 4. Razón de riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%) de dolor severo incidente en 2015 según factores sociodemográficos, hábitos de vida saludable, factores psicosociales y características clínicas en 2012 en adultos mayores (n=851).	30
Tabla 5. Factores sociodemográficos, psicosociales, hábitos de vida saludable y características clínicas de los participantes del estudio sin dolor en 2012, según el sexo (n=851).....	31
Tabla 6. Razón de riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%) de dolor severo incidente en mujeres versus hombres, ajustado por potenciales mediadores, así como el porcentaje de cambio de las razones de riesgo relativo del modelo 1 después de un ajuste adicional por cada potencial mediador.....	32
Tabla 7. Características sociodemográficas, clínicas y estilo de vida de los participantes del estudio en la valoración basal, según la frecuencia, intensidad y localización del dolor (n=1308).	34
Tabla 8. Características sociodemográficas, clínicas y estilo de vida de los participantes del estudio en la valoración basal, según la escala del dolor (n=1308).....	36

Tabla 9. Asociación entre valoración basal del dolor y riesgo de fragilidad (criterios de Fried) después de tres años de seguimiento (n=1308).....	38
Tabla 10. Asociación entre el dolor basal y el riesgo de cada criterio de fragilidad (criterios de Fried) después de tres años de seguimiento (n=1308).....	39
Tabla 11. Asociación entre el dolor basal y el riesgo de fragilidad (Índice de Fragilidad $\geq 0,30$) después de tres años de seguimiento (n=1505).....	41
Tabla 12. Asociación entre el dolor basal y el riesgo de cada dimensión del índice de Fragilidad $\geq 0,30$ después de tres años de seguimiento (n=1505).....	42
Tabla 13. Asociación entre el dolor basal y los cambios en el Índice de Fragilidad después de tres años de seguimiento.	43
Tabla 14. Asociación entre el dolor basal y cambios en cada dimensión del Índice de Fragilidad después de tres años de seguimiento (n=1505).....	44
Tabla 15. Asociación transversal del número de localizaciones dolorosas y los factores de riesgo cardiovasculares relacionados con estilo de vida en adultos mayores sin ECV en la valoración basal (n=1091).....	46
Tabla 16. Asociación transversal entre las características de dolor (excepto número de localizaciones dolorosas), escala de dolor y los factores de riesgo cardiovascular asociados al estilo de vida en adultos mayores sin ECV en la valoración basal (n=1091).	47
Tabla 17. Asociación entre cambios de dolor y cambios en los factores de riesgo cardiovascular asociados al estilo de vida entre 2012 y 2015 en adultos mayores sin ECV en la valoración basal (n=1091).	49
Tabla 18. Asociación entre cambios de dolor (2012 y 2015) y cambios en los factores de riesgo cardiovascular asociados al estilo de vida entre 2012 y 2017 en adultos mayores sin historia de enfermedad cardiovascular (n=687).....	51

Tabla 19. Asociación entre las características de dolor en 2012 y la incidencia de enfermedad cardiovascular hasta 2015 o 2017.	53
---	----

Listado de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del estudio de la distribución del dolor crónico según el sexo.	21
Figura 2. Diagrama de flujo de los participantes del estudio de la asociación entre dolor crónico y riesgo de fragilidad.....	23
Figura 3. Diagrama de flujo de los participantes del estudio de la asociación entre dolor crónico, factores de riesgo cardiovasculares y enfermedad cardiovascular.....	25

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ABVD	Actividades básicas de la vida diaria
AIVD	Actividades instrumentales de la vida diaria
CES-D	<i>Center for Epidemiological Studies Depression Scale</i>
CHS	<i>Cardiovascular Health Study</i>
cm	Centímetros
Coef B.	Coeficiente beta de la regresión lineal
DE	Desviación estándar
DM	Diferencia media
ECV	Enfermedad cardiovascular
ELSA	<i>English Longitudinal Study of Ageing</i>
g	gramos
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
GHQ-12	<i>12- Item General Health Questionnaire</i>
h	horas
IC	Intervalo de confianza
IF	Índice de fragilidad
IMC	Índice de masa corporal
kcal	kilocalorías
kg	kilogramos
m	metros
MEDAS	<i>Mediterranean Diet Adherence Screener</i>
MET	Equivalente metabólico
mg	miligramos
MMSE	<i>Mini-mental State Examination</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PMCA	Patrón mediterráneo de consumo de alcohol
RRR	Razón de riesgos relativos
TV	Televisión

RESUMEN

Antecedentes y objetivos

Debido al envejecimiento poblacional, en los próximos años la mayoría de países tendrán que hacer frente a importantes retos para prevenir y controlar las enfermedades crónicas y otras condiciones que acarrearán mayor frecuencia de deterioro funcional, fragilidad y discapacidad. El dolor crónico tiene gran prevalencia en las personas mayores, en especial entre las mujeres, y es la causa principal de años vividos con discapacidad en mayores de 50 años. La frecuencia del dolor y de fragilidad aumenta con la edad, coexistiendo a menudo ambas entidades, por lo que el dolor persistente podría considerarse una causa, consecuencia o incluso una manifestación adicional del síndrome de fragilidad, aunque dicha relación causal todavía no está bien establecida. Además de asociarse con el deterioro funcional, el dolor crónico en las personas mayores a menudo convive con otras enfermedades crónicas prevalentes como la cardiovascular, pudiendo compartir ciertos mecanismos fisiopatológicos.

Dado que no hay estudios que examinen la relación entre fragilidad, enfermedad cardiovascular y dolor crónico, así como su distribución según el sexo en las personas mayores españolas, los objetivos de esta tesis doctoral son los siguientes:

1. Identificar factores (clínicos, psicosociales y de estilos de vida) asociados al mayor riesgo de dolor en las mujeres que en los hombres mayores.
2. Analizar individualmente la asociación entre frecuencia, intensidad y localización del dolor y el riesgo de fragilidad en personas mayores, así como identificar posibles mecanismos patogénicos que medien en dicha relación.
3. Analizar la asociación prospectiva entre dolor crónico, cambios en los factores de riesgo cardiovascular e incidencia de enfermedad cardiovascular en personas mayores.

Métodos

Se han analizado los datos del estudio Seniors-ENRICA 1, una cohorte de base poblacional en España formada por personas mayores de 60 años no institucionalizadas reclutadas entre 2008 y 2010. La información se actualizó en 2012 (primera oleada), 2015 (segunda oleada) y 2017 (tercera oleada), recabándose información del dolor por primera vez en 2012. Además de la información de dolor, en 2012 se recogieron las características sociodemográficas y de estilos de vida, los factores de riesgo cardiovascular, y la morbilidad crónica de los participantes. También se realizaron exploraciones físicas detalladas en las que se valoró la situación funcional de los participantes. Los análisis se realizaron con regresión logística o regresión lineal según la naturaleza de los desenlaces estudiados (fragilidad y enfermedad cardiovascular) y se ajustaron por potenciales factores de confusión.

Resultados y conclusiones

En este estudio prospectivo realizado en personas mayores no institucionalizadas residentes en España:

1. Las mujeres de edad avanzada tienen mayor riesgo de dolor severo que los hombres, padeciendo una mayor frecuencia e intensidad (discapacidad) del dolor, así como dolor en un mayor número de localizaciones. El mayor de riesgo de dolor en las mujeres que en los hombres se explica en parte por una mayor frecuencia de enfermedad osteomuscular y una peor situación funcional en las mujeres, siendo otros factores contribuyentes una peor salud mental, en especial un mayor malestar psicológico, y una menor actividad física en las mujeres. Estos hallazgos sugieren que intervenciones encaminadas a mejorar el control de la enfermedad osteomuscular, reducir el malestar psicológico e incrementar la actividad física podrían disminuir el riesgo de dolor en las mujeres ancianas, y sus diferencias entre sexos.
2. Hay algunas necesidades no atendidas en el tratamiento de las formas menos severas de dolor. Por ejemplo, el 13% de los participantes del estudio Seniors-ENRICA-1 tenía dolor esporádico, y, aunque el 83% habían precisado atención médica para el

dolor, solo en el 75% de ellos se prescribió tratamiento analgésico; los valores correspondientes para sujetos con dolor leve fueron del 17, 79, y 77%.

3. La frecuencia, intensidad y localización del dolor se asocian con un mayor riesgo de fragilidad y de la mayoría de sus componentes, tanto cuando la fragilidad se valora con de manera fenotípica (criterios de Fried) como cuando se usa la acumulación de déficits de salud (escala de Rockwood). Ya que los criterios de Fried y muchos de los dominios del IF no están relacionados entre sí, la consistencia de los resultados sugiere que hay diferentes mecanismos ligados al dolor y la fragilidad. Dada la naturaleza multidimensional del dolor, éste puede afectar a diversos sistemas biológicos y reducir tanto la reserva fisiológica como la capacidad de homeostasis tras la exposición a un factor estresor menor, siendo esto lo que caracteriza a la fragilidad. En el futuro se debe investigar si un manejo efectivo del dolor, especialmente en el contexto de enfermedades crónicas, puede reducir dicho riesgo.
4. El dolor crónico se asocia con mayor frecuencia de consumo de tabaco, obesidad, alteraciones del sueño y depresión. Además, padecer un dolor moderado o severo a lo largo del tiempo se asocia con menor actividad física recreativa, peor calidad del sueño, peor salud mental y menor calidad de la dieta, tanto a corto como medio plazo. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que estos factores no son los principales responsables del aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular observado en adultos mayores con dolor crónico.

1. INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Transición demográfica: el reto del siglo XXI

Según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2050 la población mundial mayor de 60 años será alrededor de dos mil millones de personas. Como consecuencia de este envejecimiento poblacional, la mayoría de países tendrá que hacer frente a importantes retos para controlar las enfermedades crónicas así como otras condiciones que acarreen un declive funcional y una mayor dependencia (1,2), y, en definitiva, sufrirá un incremento progresivo en el número de años de vida ajustados por discapacidad (3).

1.2 Dolor crónico en las personas mayores

El dolor crónico, definido como el presente todos o la mayor parte de los días en los últimos seis meses (4), es un problema de salud muy frecuente en adultos mayores, y afecta a mayor número de personas que las que padecen enfermedad cardiovascular, cáncer o diabetes (5). De hecho, alrededor del 20% de la población mundial (1), 17% en el caso de la población española (6), padece dolor crónico, siendo esta prevalencia de hasta el 60% en mayores de 65 años (4,7,8). En el estudio SHARE del año 2011, el 57% de los 22.280 europeos mayores de 50 años encuestados refería haber sufrido dolor articular durante al menos los seis meses anteriores a la entrevista (9).

Debido al envejecimiento poblacional y al aumento de la prevalencia de dolor con la edad, es esperable un aumento progresivo del número de personas viviendo con dolor, lo que supondrá un mayor consumo de recursos sociosanitarios. No obstante, se ha prestado poca atención a la evolución de la prevalencia de dolor en los últimos años y los resultados de los estudios realizados son pocos consistentes. En Estados Unidos, un estudio en población general adulta durante los años 1998-2010, observó un incremento muy pronunciado de la prevalencia de dolor (10). De manera similar, en un estudio poblacional con 55.033 hombres y mujeres mayores de 55 años entre los años 1992 y 2014, se observó un aumento lineal y progresivo de la prevalencia de dolor en la población general estadounidense, con un

incremento medio anual del 2-3% (11). Asimismo, varios estudios realizados en Europa sugieren un incremento exponencial en la prevalencia de dolor (12, 13).

El dolor crónico tiene un importante impacto en la salud y calidad de vida de las personas mayores, y es la causa principal de años vividos con discapacidad en mayores de 50 años (1). Se calcula que el 30-50% de las personas con dolor crónico se reduce la capacidad para realizar actividades de la vida diaria (6). Sin embargo, la intensidad del dolor crónico y su impacto sobre la vida de las personas puede ser muy variable. Por ejemplo, en el *English Longitudinal Study of Ageing* (ELSA), realizado en personas de 50 y más años, el 18,1% de los sujetos tenía dolor de intensidad moderada y el 6,6% de alta intensidad (14). Además de su impacto sobre la discapacidad, el dolor puede reducir la actividad física (15) y aumentar el riesgo de fragilidad (16, 17), caídas (18,19), deterioro funcional (20) y cognitivo (21). Ser mujer, tener mayor edad (22), sufrir depresión (23) y otros factores psicosociales asociados a un menor soporte social se han relacionado con el deterioro funcional en individuos con dolor crónico (24). Además, el dolor crónico suele coexistir con diversas enfermedades crónicas, como la enfermedad cardiovascular, pudiendo existir mecanismos biológicos que influyan en esta relación (25).

El tratamiento del dolor incluye tanto medidas no farmacológicas, como el ejercicio físico, como farmacológicas. Sin embargo, en la población adulta mayor, el riesgo de toxicidad y efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroideos y los opioides es alto, estando contraindicados en muchos casos (26), por lo que se reducen las opciones terapéuticas. Ello junto a la merma en la calidad de vida producida por diversas condiciones asociadas con el dolor crónico, muestran la importancia de conocer los mecanismos del dolor para, de forma precoz, evitar su cronificación y la aparición de problemas asociados (por ejemplo, caídas, deterioro funcional o depresión).

En la edad proveya, tanto la frecuencia (4, 7, 8, 27), como la intensidad (28), y el impacto sobre la salud (29, 30) del dolor crónico es mayor en mujeres que en hombres. En muchos casos de dolor crónico no se identifica una causa específica (la mayor parte de la gente sufre un dolor “primario”) (31, 32), por lo que las razones de ese exceso de dolor en mujeres no se conocen bien.

1.3 Fragilidad y su asociación con el dolor crónico en las personas mayores

La fragilidad es un síndrome geriátrico definido como un “síndrome biológico de disminución de la reserva funcional y de la resistencia a los estresores, debido al declive acumulado de múltiples sistemas fisiológicos que producen pérdida de la capacidad homeostática y vulnerabilidad a eventos adversos” (33). Por ello, la fragilidad se asocia a un mayor riesgo de eventos adversos, como caídas, hospitalización, discapacidad, institucionalización y muerte (34, 35). Hay varias definiciones operativas de fragilidad, siendo la más frecuente el fenotipo de Fried. En él se evalúan cinco ítems: cansancio, pérdida de peso no intencionada, baja actividad física, velocidad de la marcha disminuida, y menor fuerza prensora. Según la presencia de estos criterios, se establece la siguiente clasificación: robusto (0 criterios de Fried), prefrágil (1-2 criterios de Fried), y frágil (≥ 3 criterios de Fried) (36).

Rockwood y Mitnisky han desarrollado otro concepto de fragilidad basándose en la acumulación de déficits de salud a diferentes niveles (índice de Fragilidad- IF) y han incluido 70 ítems que recogen enfermedades, condiciones de salud, síndromes geriátricos o medidas de discapacidad (37). Aunque la prevalencia de fragilidad varía según la herramienta diagnóstica utilizada, en la población europea está alrededor del 10% en mayores de 60 años (38).

La frecuencia tanto del dolor como de la fragilidad aumenta con la edad, coexistiendo a menudo ambas entidades. Por ello y porque el dolor también es un factor de riesgo de caídas, declive funcional y muerte (19, 20), el dolor persistente se ha considerado como causa, consecuencia o incluso una manifestación adicional del fenotipo de fragilidad (39). Sin embargo, la evidencia epidemiológica del papel del dolor como factor de riesgo causal de fragilidad es aún limitada. Solo unos pocos estudios transversales (40-44) y prospectivos (14, 16, 17, 45) han investigado dicha relación. En particular, no hay estudios previos que hayan examinado la relación entre dolor y riesgo de fragilidad, evaluada tanto por los criterios de Fried como por el IF. Además, ninguno ha evaluado por separado el impacto de la frecuencia, intensidad y localización del dolor en el riesgo de fragilidad. Por otro lado, los mecanismos fisiopatológicos de esta asociación son todavía inciertos. Aunque se ha sugerido que el dolor puede conducir a un aumento del sedentarismo y un empeoramiento del estado

nutricional, que a su vez aumentan el riesgo de fragilidad (14, 46) y, a pesar de que la comorbilidad en personas con dolor pueda condicionar el desarrollo de fragilidad, no hay ningún estudio que haya analizado sistemáticamente el papel de estos posibles mecanismos.

1.4 Enfermedad cardiovascular y su asociación con dolor crónico en las personas mayores

El dolor crónico es la entidad que produce mayor discapacidad en Europa (4, 47). Sin embargo, en ancianos, el dolor crónico además de asociarse con la fragilidad, deterioro funcional (48-53) o depresión (54), coexiste a menudo con otras enfermedades crónicas como la cardiovascular (25, 55, 56). Aunque algunas hipótesis sugieren que ambas entidades comparten ciertos mecanismos biológicos, la naturaleza de dicha asociación todavía no está clara (57-59).

Los estudios longitudinales que exploran la asociación entre dolor crónico y enfermedad cardiovascular (ECV) incidente tienen algunas limitaciones por inadecuado control de los potenciales confusores, como el estilo de vida saludable (25). Esto es importante ya que, por ejemplo, hay evidencia de que los pacientes con dolor y mucho miedo al movimiento tienden a ser menos activos, y se sabe que la inactividad física aumenta el riesgo de ECV. Sin embargo, no hay estudios epidemiológicos bien diseñados que evalúen la asociación prospectiva entre el dolor crónico, los cambios en factores de riesgo cardiovascular (tabaco, alcohol, obesidad, actividad física, sedentarismo o calidad de la dieta) y el riesgo de eventos cardiovasculares. Debido a la alta prevalencia de dolor crónico en el envejecimiento, entender esta asociación puede ayudar a prevenir la ECV.

2. OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Por todo lo anterior, los objetivos de esta tesis doctoral son los siguientes:

- Identificar factores (clínicos, psicosociales y de estilos de vida) asociados al mayor riesgo de dolor en las mujeres que en los hombres de edad avanzada.
- Analizar individualmente la asociación entre frecuencia, intensidad y localización del dolor y riesgo de fragilidad en personas mayores, así como identificar posibles mecanismos etiopatogénicos de dicha relación.
- Analizar la asociación prospectiva entre dolor crónico, cambios en los factores de riesgo cardiovascular e incidencia de enfermedad cardiovascular en personas mayores.

El primer objetivo se desarrolla en el Artículo 1, titulado “*Gender differences in pain risk in old age: magnitude and contributors*” y publicado en *Mayo Clinic Proceedings* (Mayo Clin Proc 2019;94(9):1707-1717. Doi: 10.1016/j.mayocp.2019.03.034).

El segundo objetivo se desarrolla en el Artículo 2, titulado “*Frequency, intensity, and localization of pain as risk factors for frailty in older adults*” y publicado en *Age and Ageing* (Age Ageing 2019;48(1):74.80. doi: 10.1093/ageing/afy163

El tercer objetivo se desarrolla en el Artículo 3, titulado “*Pain characteristics, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease*” y aceptado para publicación en *Journal of Gerontology: Medical Sciences series-A*.

3. MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Diseño y población del estudio

Los datos se tomaron del estudio Seniors-ENRICA 1, una cohorte de base poblacional en España formada por personas mayores de 60 años reclutadas entre 2008 y 2010 (60, 61, 62). La recogida de información se realizó en tres etapas. Primero, se realizó una entrevista telefónica sobre variables sociodemográficas, comportamientos saludables, morbilidad y uso de servicios sanitarios. A continuación, se llevaron a cabo dos visitas domiciliarias para realizar una entrevista con cada participante, una exploración física, una historia dietética y tomar muestras biológicas. Los datos se recogieron por personal entrenado. La información se actualizó en 2012 (primera oleada), 2015 (segunda oleada) y 2017 (tercera oleada). La información de dolor se obtuvo por primera vez en 2012.

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado. El estudio se aprobó por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario La Paz (Madrid).

3.2 Variables del estudio

3.2.1 Dolor crónico

La valoración del dolor se realizó con la escala autorreportada utilizada en la *Survey on Chronic Pain in Europe* (4). Para los objetivos 1 y 2 de esta tesis se generó una escala de dolor basada en dichos ítems que incluía información sobre la frecuencia, intensidad y número de localizaciones dolorosas, mientras que para el objetivo 3 se utilizó información de los diferentes ítems de manera desagregada. En relación a la frecuencia, los individuos con dolor ≥ 2 veces/semana en los últimos seis meses se clasificaron como sujetos con dolor persistente; aquellos con dolor 1 vez/semana, 1-3 veces/mes o < 1 vez/mes se consideraron como sujetos con dolor esporádico y, aquellos sin dolor en los últimos seis meses, como sujetos sin dolor. La intensidad se evaluó acorde al impacto ejercido en las actividades diarias. Los individuos cuyo dolor les afectaba moderadamente/mucho/completamente se clasificaron como sujetos con intensidad moderada-severa de dolor; aquellos con impacto

leve en las actividades diarias como sujetos con intensidad leve, y aquellos cuyas actividades no se veían afectadas, como sujetos con intensidad muy leve del dolor. La intensidad del dolor se estableció según la puntuación obtenida en la escala de dolor, cuyo rango variaba entre 0 (no dolor) y 10 (dolor más insoportable). Puntuaciones de dolor entre 1 y 3 se clasificaron como dolor de intensidad leve, entre 4 y 6 dolor como intensidad moderada y, puntuaciones ≥ 7 como dolor severo. Por último, se establecieron seis posibles localizaciones del dolor: a) cabeza y cuello; b) espalda; c) huesos y articulaciones; d) miembros inferiores; e) miembros superiores y f) otras localizaciones, clasificando a los individuos según el número de localizaciones dolorosas en 0, 1-2 y ≥ 3 .

Una vez definidos los ítems de frecuencia, intensidad y número de localizaciones dolorosas, se otorgó una puntuación de 1 y 2 al dolor esporádico y frecuente, respectivamente; 1 y 2 puntos al dolor de leve y moderada intensidad, respectivamente; y, 1 y 2 puntos a 1-2 y ≥ 3 localizaciones dolorosas, respectivamente. La suma de estos componentes dio lugar a la escala de dolor utilizada, cuyo rango fue de 0 (no dolor) a 6 (peor dolor). Posteriormente los sujetos se clasificaron en tres grupos: puntuación mínima (0 puntos), intermedia (1-4 puntos) y máxima puntuación (5-6 puntos). El punto de corte entre la puntuación intermedia y la puntuación máxima se estableció como la mediana en los sujetos con puntuaciones entre 1 y 6 (63).

Por último, se evaluó la experiencia de dolor según el impacto ejercido en las actividades diarias: a) no mala experiencia, si sus actividades se interferían poco o nada por el dolor y b) mala experiencia, si éstas se afectaban moderadamente, mucho o completamente por el dolor.

Así mismo, para el objetivo 3 de la tesis se definieron la intensidad del dolor y la experiencia de dolor como dos variables independientes.

Cambios en dolor

Según la escala de dolor descrita más arriba, los cambios de dolor entre las oleadas de la cohorte Seniors-ENRICA-1 se definieron como:

- 1) No dolor en la valoración basal o al seguimiento: categoría de referencia.

- 2) Dolor crónico leve (1 punto) en la valoración basal y dolor leve o ausencia de dolor en el seguimiento: “dolor leve”.
- 3) Dolor crónico moderado o severo (≥ 2 puntos) en la valoración basal y dolor leve o no dolor en el seguimiento: “mejoría del dolor”.
- 4) Dolor crónico leve (1 punto) en la valoración basal y dolor moderado o severo (≥ 2 puntos) en el seguimiento: “empeoramiento del dolor”.
- 5) Dolor crónico moderado o severo (≥ 2 puntos) en la valoración basal y en el seguimiento: “dolor estable”.

3.2.2. Fragilidad

Según los criterios propuestos por Fried y cols. en el *Cardiovascular Health Study* (36), los sujetos con 3 o más de los 5 criterios fenotípicos fueron clasificados como frágiles (tabla 1). La fragilidad también se evaluó con el índice de fragilidad (IF), modificado con 51 ítems (tabla 2) (64), y se consideró fragilidad a una puntuación 0,30 (14, 45, 65). En nuestra cohorte, el riesgo relativo de mortalidad a los cinco años de un IF $\geq 0,30$ respecto a uno menor fue 1,5 (IC 95% 1,09-2,06).

Tabla 1. Variables de salud y dominios incluidos en los criterios de Fried.

Variables de salud	Puntuación
A) Fatiga: Respuesta afirmativa a cualquiera de las dos preguntas de la Depression Scale del Center for Epidemiologic Studies (CES-D): «¿Sentía que todo lo que hacía suponía un esfuerzo en la última semana?» o «¿Sentía que no podía ponerse en marcha la última semana?».	No=0, Sí=1
B) Baja actividad física: caminar ≤ 2.5 o ≤ 2 horas/semana en hombres y mujeres, respectivamente	No=0, Sí=1
C) Baja velocidad de la marcha: quintil inferior según la distribución del CHS ^a , teniendo en cuenta sexo y altura. La velocidad de la marcha se midió como el tiempo en recorrer una	No=0, Sí=1

distancia de 4,6 m. Se realizaron dos mediciones, calculando posteriormente la media de ambas.

- D) Pérdida de peso:** Pérdida de peso no intencionada en el último año mayor de 4,5 kg. No=0, Sí=1
- E) Debilidad muscular:** Fuerza prensora medida en kg y estratificada por sexo e IMC^b. Se considera criterio de fragilidad el estar en el quintil inferior. No=0, Sí=1

^a Cardiovascular Health Study. ^b IMC: índice de masa corporal. La fuerza prensora se midió con un dinamómetro manual en el brazo dominante. Se realizaron dos mediciones consecutivas, utilizando para el análisis el valor más alto.

Tabla 2. Variables de salud y dominios incluidos en Índice de Fragilidad.

Variables de salud	Puntuación y puntos de corte
Déficits funcionales	
1) Déficits físicos	
<i>Dependencia para las ABVD^a</i>	
Ayuda para la ducha	No=0, Sí=1
Ayuda para la alimentación	No=0, Sí=1
Ayuda para el vestido	No=0, Sí=1
Incontinencia	No=0, Sí=1
Ayuda para el uso del retrete	No=0, Sí=1
<i>Dependencia para las AIVD^b</i>	
Ayuda para la compra	No=0, Sí=1
Ayuda para realizar tareas domésticas	No=0, Sí=1
Ayuda para cocinar	No=0, Sí=1
Ayuda para el manejo de la medicación	No=0, Sí=1
Ayuda para asuntos económicos	No=0, Sí=1
<i>Agilidad</i>	
Limitación para doblar las rodillas o arrodillarse	No=0, Sí=1
<i>Movilidad</i>	
Limitación para llevar/coger una bolsa de la compra	No=0, Sí=1
Limitación para caminar una manzana	No=0, Sí=1
Limitaciones en actividades moderadas	No=0, Sí=1
Limitación para subir varios pisos de escaleras	No=0, Sí=1
Disminución de la movilidad espacial	No=0, Sí=1

Limitación física de las extremidades inferiores

Pérdida de equilibrio No=0, Sí=1

Incapacidad para completar 5 levantadas desde la silla No=0, Sí=1

Lentitud No=0, Sí=1

Baja fuerza prensora No=0, Sí=1

Baja actividad física No=0, Sí=1

2) Déficits cognitivos

MMSE^c ≥24=0; 20 a <24=0,25; 18 a <20
=0,5; 11 a <18=0,75; <11=1

Salud y vitalidad (autorreportado)

Estado de salud excelente=0; muy bueno= 0,25;
bueno=0,5; regular=0,75; malo=1

Hace menos cosas debido a un problema de salud nunca=0; raramente=0,25; a veces=0,5; la
mayor parte del tiempo=0,75; siempre=1

Actividades limitadas debido a problemas de salud nunca=0; raramente=0,25; a veces=0,5; la
mayor parte del tiempo=0,75; siempre=1

La salud interfiere con la vida social nunca=0; raramente=0,25; a veces=0,5; la
mayor parte del tiempo=0,75; siempre=1

Falta de energía nunca=0; raramente=0,25; a veces=0,5; la
mayor parte del tiempo=0,75; siempre=1

Pérdida no intencionada de peso No=0, Sí=1

Salud mental

Lograr menos de lo esperado por algún problema emocional nunca=0; raramente=0,25; a veces=0,5; la
mayor parte del tiempo=0,75; siempre=1

Hacer actividades con menos atención de lo habitual nunca=0; raramente=0,25; a veces=0,5; la
mayor parte del tiempo=0,75; siempre=1

No sentirse tranquilo y calmado nunca=0; raramente=0,25; a veces=0,5; la
mayor parte del tiempo=0,75; siempre=1

Sentirse triste y abatido nunca=0; raramente=0,25; a veces=0,5; la
mayor parte del tiempo=0,75; siempre=1

No ser capaz de afrontar los problemas No=0, Sí=1

Sentirse desamparado No=0, Sí=1

Morbilidad y uso de servicios de salud

Morbilidad y polifarmacia

Cardiopatía isquémica No=0, Sí=1

Insuficiencia cardíaca No=0, Sí=1

Accidente cerebrovascular No=0, Sí=1

Cáncer No=0, Sí=1

Enfermedad respiratoria obstructiva crónica No=0, Sí=1

Artritis	No=0, Sí=1
Artrosis	No=0, Sí=1
Fractura de cadera	No=0, Sí=1
Enfermedad de Parkinson	No=0, Sí=1
Enfermedad periodontal	No=0, Sí=1
Diabetes	No=0, Sí=1
Depresión	No=0, Sí=1
Índice de masa corporal no saludable	10,5 a <25=0; ≥ 25 a <30=0,5; <10,5 o $\geq 30=1$
Hipertensión arterial	No=0, Sí=1
Toma de más de 3 fármacos	No=0, Sí=1

Uso de servicios sanitarios

Atención ambulatoria muy frecuente en los últimos 12 meses	raramente=0; una o dos al año=0,25; cada dos o tres meses=0,5; una o dos veces al mes=0,75; casi todos los días=1
Al menos un ingreso hospitalario en los últimos 12 meses	No=0, Sí=1

^a Actividades básicas de la vida diaria. ^b Actividades instrumentales de la vida diaria. ^c Mini-Mental State Examination con un rango de puntuación de 0 a 30 (mejor función cognitiva)(66)

- a) Limitación de la agilidad y la movilidad, evaluada con la escala Rosow (67). La limitación en la agilidad se definió como una respuesta afirmativa (“sí, mucho”) a la siguiente pregunta: “En un día normal, ¿su estado de salud actual, le limita a la hora de agacharse o arrodillarse?”. Las tres posibles respuestas eran: “sí, mucho”, “sí, un poco”, “no, en absoluto”. La limitación en la movilidad se definió como una respuesta afirmativa (“sí, mucho”) a una de las tres siguientes preguntas: (1) “¿Se encuentra limitado a la hora de coger o llevar una bolsa de la compra?”, (2) “¿Se encuentra limitado para subir un piso de escaleras?” y (3) “¿Se encuentra limitado para caminar varias manzanas (cien metros)?”.
- b) Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) con el índice Lawton-Brody (68), que evalúa de manera independiente actividades complejas de la vida diaria (manejar el teléfono, el dinero, la medicación, realizar la compra, utilizar transporte público, cocinar, realizar tareas domésticas sencillas y poner la lavadora). Debido a diferencias tradicionales en el rol social de los hombres y mujeres, en los hombres no se evaluó la

capacidad de cocinar, realizar tareas domésticas ni poner la lavadora, por lo que la escala puntúa de 0 a 8 en mujeres y de 0 a 5 en hombres. En este análisis, una mayor puntuación indica una peor funcionalidad.

3.2.3 Factores de riesgo cardiovascular

En todas las oleadas del estudio se evaluó el consumo de tabaco (no fumador, exfumador, fumador), la actividad física, el tiempo viendo la televisión, la duración del sueño nocturno y la calidad del sueño, el malestar psicológico y la morbilidad crónica. La actividad física recreativa se valoró con el cuestionario validado de la cohorte EPIC de España, expresado en equivalentes metabólicos (METs por sus siglas en inglés)-horas/semana (69), y el tiempo viendo la televisión, expresado en horas/semana, con el cuestionario validado del Nurses' Health Study (70). Para evaluar la duración del sueño se realizó la siguiente pregunta: "Aproximadamente, ¿cuánto tiempo duerme usted por la noche?". Además, los sujetos del estudio clasificaron su calidad del sueño como "muy buena"/"buena"/"regular"/"pobre"/"muy pobre"; agrupándose para los análisis, a los individuos con "buena" o "muy buena" calidad (71). El Cuestionario General de Salud (General Health Questionnaire- GHQ-12), que otorga mayores puntuaciones a los casos con peor salud mental (72), se utilizó para evaluar el malestar psicológico de los participantes, mientras que la probabilidad de depresión se evaluó con la versión acortada de 10 ítems de la Escala de Depresión Geriátrica (Geriatric Depression Scale- GDS) (73); para los análisis, tener una puntuación en el GDS ≥ 8 , un diagnóstico clínico o autorreportado de depresión, o recibir tratamiento con antidepresivos, se consideró como padecer depresión. Se evaluó, además, la presencia de diagnóstico médico de ECV (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca), diabetes, enfermedad pulmonar crónica (asma o bronquitis crónica), y enfermedad osteomuscular (definida como artrosis, artritis o fractura de cadera) (60).

En las visitas domiciliarias, se midió el peso y la talla de los participantes en dos ocasiones con balanzas electrónicas y estadiómetros portátiles extensibles, con procedimientos estandarizados. La media de las dos mediciones se utilizó para calcular el

IMC ($\text{peso}/\text{altura}^2$ en kg/m^2) (74). Los sujetos se clasificaron en función de su IMC en aquellos con normopeso (IMC: 19,5-24,9 kg/m^2), sobrepeso (25-29,9 kg/m^2), u obesidad (≥ 30 kg/m^2).

La presión arterial se midió con procedimientos estandarizados utilizando dispositivos automáticos validados (Omron modelo M6). Se realizaron dos tandas de mediciones de la presión separadas 90 minutos y, en cada una, ésta se registraba tres veces en intervalos de 1-2 minutos, después de haber descansado sentado de tres a cinco minutos. La presión arterial se calculó como la media de ≥ 3 de las últimas cinco lecturas, definiéndose la hipertensión como una presión sistólica ≥ 140 mmHg, una diastólica ≥ 90 mmHg o el uso de tratamiento antihipertensivo (75).

La diabetes se definió según tres parámetros: el diagnóstico médico de dicha entidad, el uso de tratamiento hipoglucemiante o la presencia de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (ADVIA 2400 Chemistry System analyzer, Siemens). La hipercolesterolemia se definió como colesterol total ≥ 200 mg/dl, o el uso de fármacos hipolipemiantes.

El consumo de alcohol (nunca, ex alcoholico, alcoholico moderado y alcoholico severo) y de alimentos se recogió sólo en 2012 y en 2017. El patrón mediterráneo de consumo de alcohol se definió como un consumo moderado de alcohol (< 40 g/día en hombres y < 24 g/día en mujeres), con preferencia por el vino, y solo en las comidas. Debido a una falta de información en el consumo de alcohol, este patrón no pudo ser analizado en el 2017 (76).

El consumo habitual de alimentos se recogió con una historia dietética, desarrollada a partir de la de la cohorte EPIC de España, y validada en nuestro grupo (77). Para estimar la ingesta calórica y de nutrientes, se utilizaron unas tablas estandarizadas de composición de alimentos (78). La calidad de la dieta se representó a través de la adherencia a la dieta mediterránea, evaluada a través de la escala MEDAS. Esta escala tiene 14 ítems con diferentes objetivos para ingesta oral y hábitos característicos de la dieta mediterránea (por ejemplo, uso de aceite de oliva como principal grasa para cocinar; mayor consumo de carne blanca frente a carne roja; consumir ≥ 4 cucharadas soperas de aceite de oliva al día; ≥ 2 raciones de verdura al día; ≥ 3 piezas de fruta al día; < 1 ración al día de carne roja o procesada; < 1 ración al día de mantequilla, margarina o nata; < 1 vaso al día de bebidas

azucaradas; ≥ 7 vasos de vino a la semana; ≥ 3 raciones de legumbres a la semana, ≥ 3 raciones de pescado o marisco a la semana, < 2 raciones a la semana de bollería industrial; ≥ 3 raciones a la semana de nueces y ≥ 2 raciones a la semana de platos con sofrito). La escala MEDAS tiene un rango de 0 a 14 puntos; a mayor puntuación, mayor adherencia a la dieta mediterránea (79). Para este análisis, se excluyó el alcohol de esta escala por lo que la puntuación modificada fue de 0 a 13.

3.2.4 Posibles factores confusores de las asociaciones de estudio

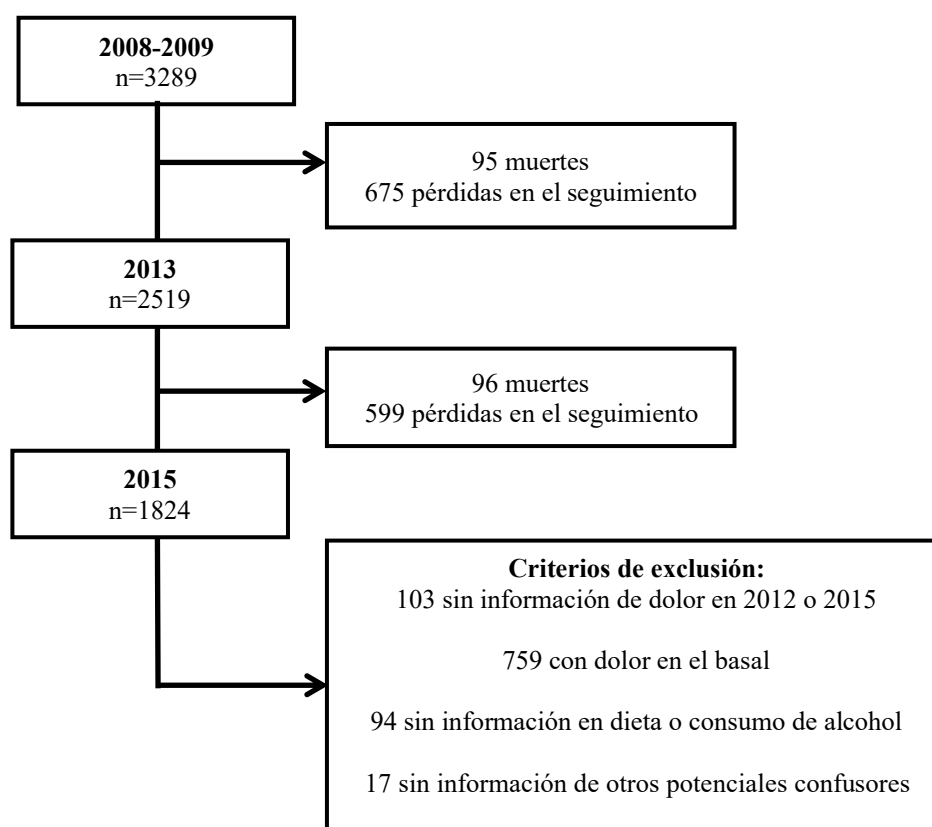
Además de los factores ya descritos, en el momento basal se recogió información sobre variables que, de acuerdo con la literatura previa, pudieran estar relacionadas tanto con el dolor crónico como con su distribución en hombres y mujeres (31, 49), con la fragilidad o con la enfermedad cardiovascular. Así pues, se recogieron la edad, el sexo y el nivel educativo de los participantes, y según el nivel educativo, éstos se clasificaron en estudios primarios, secundarios y universitarios. Además, se realizó un cuestionario de 6 ítems que evaluaba la red social de los participantes. Se incluyeron 6 variables: estado civil (casado vs no casado), conviviente con otra persona (sí, no), contacto diario con familiares (sí, no), contacto diario con amistades (sí, no), estar solo en casa menos de dos horas al día (sí, no) y estar normalmente acompañado mientras camina por la calle (sí, no). Con estos ítems, se creó una escala de apoyo social asignando un punto a cada respuesta afirmativa, por lo que tuvo un rango de puntuación de 0 a 6 (mejor red social) (80). Finalmente, se recogió información sobre las condiciones de temperatura en el domicilio mediante la pregunta “¿pasa frío a menudo en casa?” (81).

3.3 Análisis estadístico

3.3.1 Factores asociados a la prevalencia de dolor crónico y su distribución en hombres y mujeres.

Para el análisis de datos del objetivo 1 de esta tesis, contamos con los 1824 sujetos seguidos desde 2012 hasta 2015. De ellos, se excluyeron los individuos con dolor crónico en 2012, o con información incompleta sobre dolor o factores de riesgo asociados a dolor en 2012 o en 2015, realizándose los análisis finales sobre 851 sujetos (figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del estudio de la distribución del dolor crónico según el sexo.



Los análisis se realizaron en cuatro etapas consecutivas. Primero, estimamos el riesgo de dolor intermedio y severo durante el seguimiento en hombres y en mujeres. Usando

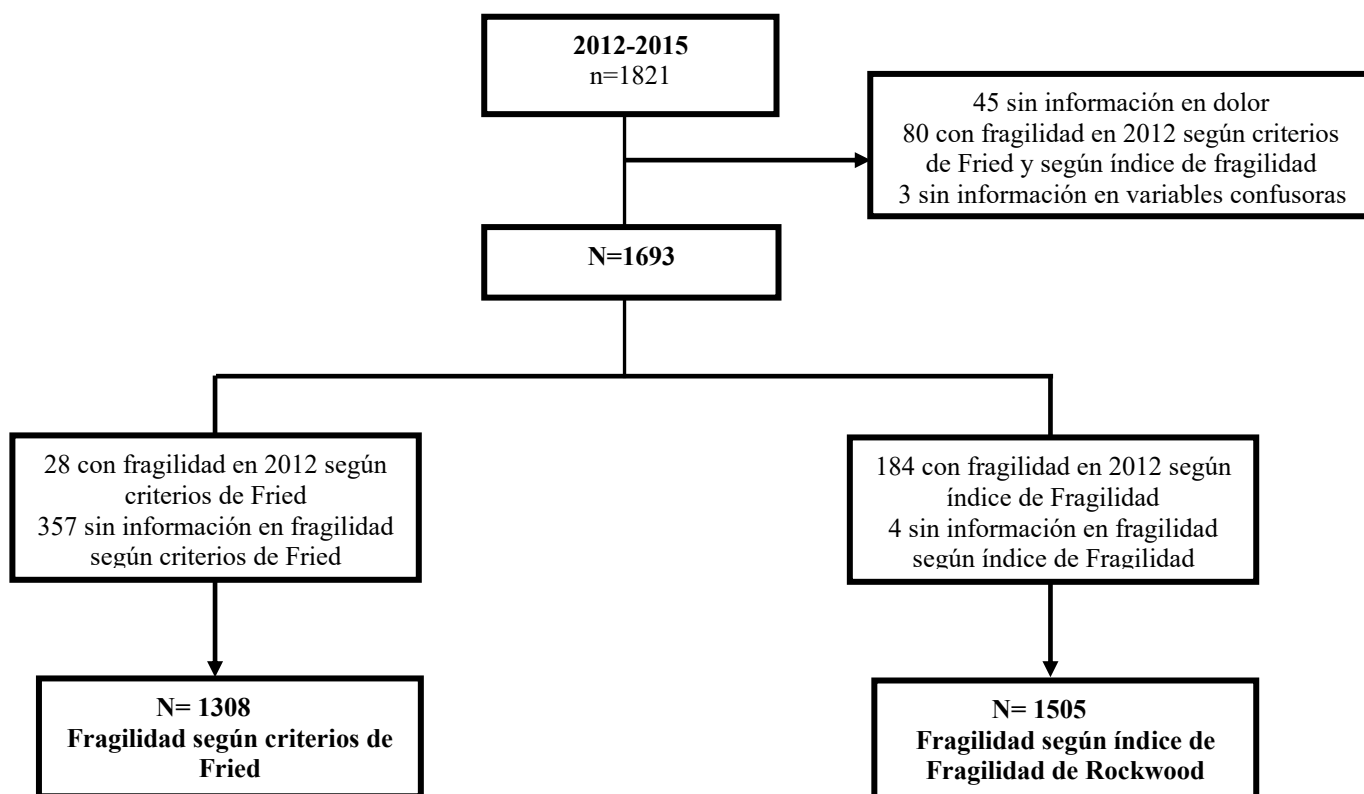
regresiones logísticas multinomiales, las diferencias del riesgo de dolor según el sexo se expresaron como la razón de riesgo relativo (RRR) ajustado por edad, siendo los hombres la categoría de referencia (modelo 1). A continuación, se realizaron regresiones logísticas multinomiales para evaluar la asociación entre los potenciales mediadores en la valoración basal (año 2012) y el riesgo de dolor durante el seguimiento en el total de la muestra, comprobando además que dichas asociaciones eran consistentes tanto en hombres como en mujeres. Los resultados se expresaron como RRR ajustados por sexo y edad, con el intervalo de confianza (IC) del 95% correspondiente. En tercer lugar, evaluamos las diferentes prevalencias de los potenciales factores mediadores de la asociación a estudio, en hombres y en mujeres. Por último, se estimó la contribución de cada potencial mediador a las diferencias del riesgo de dolor entre hombres y mujeres. Para ello, se realizó un modelo logístico (modelo 2) añadiendo de manera individual cada posible mediador estudiado al modelo 1. Después, comparamos el RRR asociado al sexo de riesgo de dolor del modelo 1 versus el modelo 2. El porcentaje de reducción del RRR en el modelo 2 versus 1 corresponde a la magnitud de mediación de cada factor. Cabe destacar que solo las variables que tenían una prevalencia diferente en mujeres y hombres y que mostraban una asociación con riesgo de dolor, son las que podían mediar la diferencia de dolor entre mujeres y hombres.

La significación estadística se fijó en $P < 0.05$. Los análisis se realizaron con STATA (versión 14.0; Stata Corp., College Station).

3.3.2 Asociación entre dolor crónico y riesgo de fragilidad

Los análisis se realizaron con los 1821 sujetos seguidos de 2012 a 2015. De ellos, se excluyó a los frágiles en 2012 y a los que tenían datos incompletos en los ítems de fragilidad en 2012 y en 2015. Así pues, incluimos 1308 personas en los análisis de fragilidad incidente con el fenotipo de Fried, y 1505 individuos en los análisis con el IF (figura 2).

Figura 2. Diagrama de flujo de los participantes del estudio de la asociación entre dolor crónico y riesgo de fragilidad.



Entre los individuos no frágiles en la valoración basal, la asociación de dolor esporádico y persistente en 2012 con el riesgo de fragilidad en 2015 se resumió mediante odds ratios (OR) y su IC 95%, obtenidos a través de modelos de regresión logística. En los análisis de frecuencia de dolor, la categoría “no dolor” fue la de referencia. Se construyeron cinco modelos diferentes. El modelo 1 ajustó por edad, sexo, nivel educativo, consumo de tabaco e IMC. A continuación, los potenciales mediadores en la relación entre dolor y fragilidad incidente (consumo de alcohol, ver la televisión y adherencia a la dieta mediterránea) se analizaron añadiendo cada una de estas variables de manera individual al modelo 1, lo que dio lugar a los modelos 2, 3 y 4. Por último, se ajustó un modelo final (modelo 5) con todas las covariables de manera simultánea. Solo en los análisis realizados con los criterios de Fried, se construyó un sexto modelo ajustado por las covariables antes descritas y además el número total de comorbilidades. También se realizaron análisis similares para intensidad del dolor (muy leve [referencia], leve y moderado-severo) y el

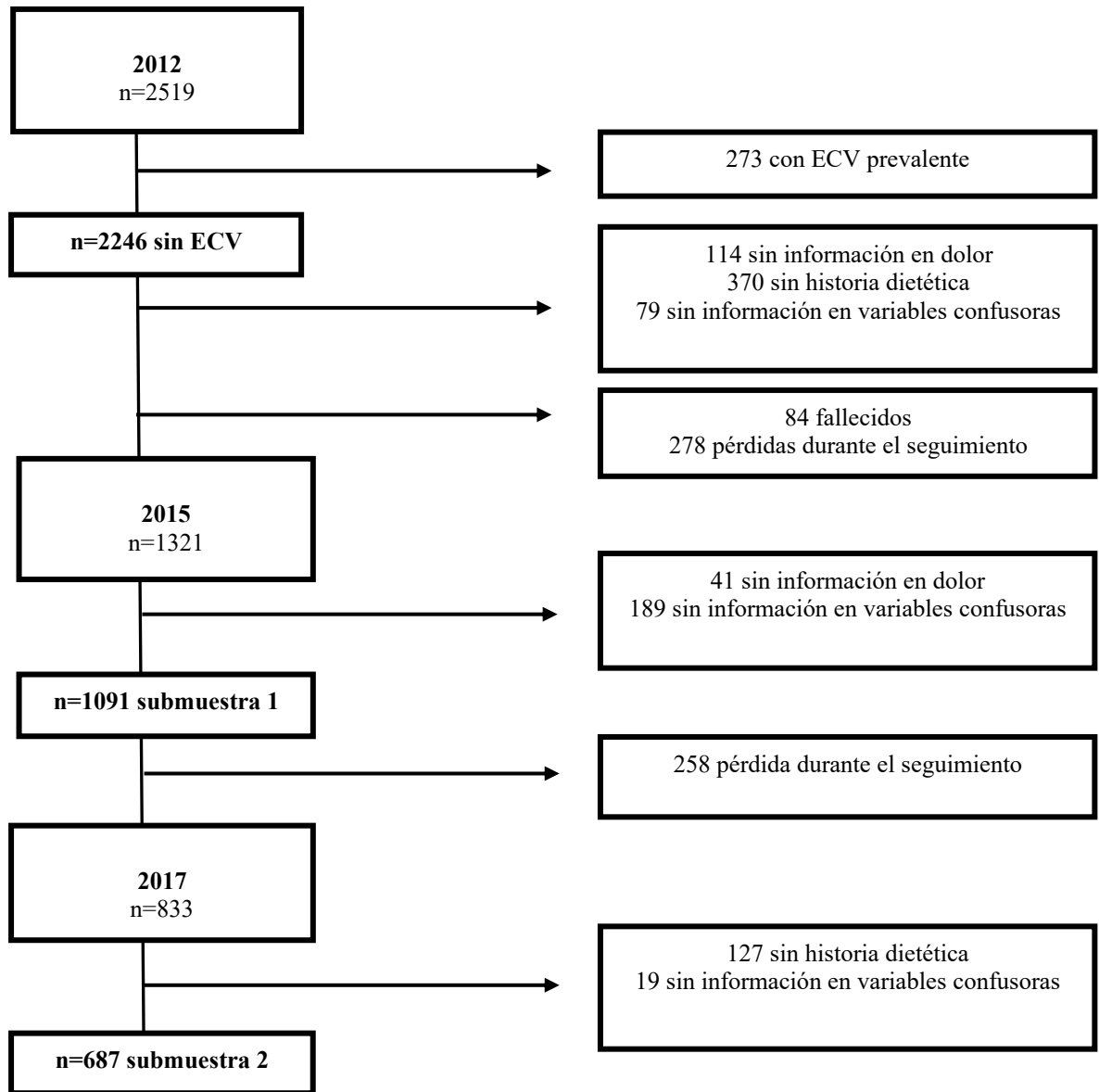
número de localizaciones dolorosas (0 [referencia], 1-2, ≥ 3) como variables de exposición. Los análisis basados en los modelos 1 y 5 se replicaron para cada criterio de Fried por separado (en aquellos individuos sin dicho criterio en 2012) y para cada dimensión del IF (entre los sujetos con una puntuación inferior a 0,30 en ese dominio en 2012).

Finalmente, utilizamos modelos de regresión lineal multivariante para estudiar la relación entre el dolor en 2012 y el empeoramiento de la fragilidad (según el IF) de 2012 a 2015, ajustados por el FI en 2012 así como por las covariables previamente descritas, expresándose los resultados como coeficiente beta (IC 95%) de la puntuación del IF.

3.3.3 Asociación entre dolor crónico, factores de riesgo cardiovasculares y enfermedad cardiovascular

La figura 3 presenta el diagrama de flujo de los participantes incluidos para este tercer y último objetivo de la tesis. Debido a que el dolor se evaluó por primera vez en el año 2012, el tamaño muestral basal incluyó 2519 participantes. Para el análisis de los cambios de dolor y cambios en los factores de riesgo cardiovasculares a tres años de seguimiento, se excluyeron 273 participantes con antecedente de ECV, 155 sin información completa en dolor en 2012 o 2015, 370 sin historia dietética completa en 2012, 268 con ausencia de información en confusores potenciales en 2012 o 2015 así como 84 y 278 sujetos que, o bien fallecieron, o bien se perdieron durante el seguimiento entre 2012 y 2015 (submuestra 1 final de 1091 individuos). Para los análisis de los cambios de dolor a tres años de seguimiento y cambios en factores de riesgo a cinco años, se excluyeron además 258 participantes por pérdida durante el seguimiento entre 2015 y 2017, 127 individuos sin información dietética en 2017, y 19 sin información en variables confusoras, obteniendo un tamaño final para la submuestra 2 de 687 participantes.

Figura 3. Diagrama de flujo de los participantes del estudio de la asociación entre dolor crónico, factores de riesgo cardiovasculares y enfermedad cardiovascular.



La tabla 3 presenta la distribución basal de las principales variables sociodemográficas y factores de riesgo cardiovasculares de los participantes del estudio. Comparados con la muestra inicial de participantes sin ECV en el basal (n=2246), los sujetos incluidos en estos análisis eran más jóvenes, con un mayor nivel educativo, mayor frecuencia de consumo de alcohol, una discreta mejor adherencia a la dieta mediterránea, veían menos tiempo la televisión, y tenían menor prevalencia de diabetes e hipertensión. Sin embargo, no

se observó ninguna diferencia respecto al sexo, hábito tabáquico, actividad física recreativa, obesidad, características del sueño o prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer.

Tabla 3. Distribución basal de las principales variables sociodemográficas y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en personas mayores de la cohorte Seniors-ENRICA-1.

	Participantes sin ECV en el basal (n=2246)	Submuestra 1 (n=1091)	Valor de p[†]	Submuestra 2 (n=687)	Valor de p[†]
N					
Años, y, media (DE)	68,3 (6,2)	67,3 (5,4)	<0,00	66,8	<0,00
Varón, %	53,8	52,9	0,38	52,2	0,31
≥Educación secundaria, %	45,9	51,2	<0,00	52,8	<0,00
Hábito tabáquico, %					
Nunca	59,0	59,9		60,3	
Fumadores	8,9	8,9	0,72	8,1	0,59
Hábito enólico, %					
Ex-alcohólico	17,9	16,0		14,9	
Alcohólico moderado	58,9	61,3		61,5	
Alcohólico severo	5,6	5,9	0,03	6,8	0,02
MEDAS, media (DE)	7,5 (1,6)	7,6 (1,7)	<0,00	7,6 (1,7)	0,01
IMC ≥30, %	31,8	31,7	0,61	31,3	0,94
Actividad física recreativa, media (DE)	21,3 (13,4)	21,1 (13,6)	0,11	22,1 (13,8)	0,09
Tiempo viendo la TV, media (DE)	19,4 (10,7)	18,6 (10,0)	<0,00	17,9 (9,5)	<0,00
Sueño nocturno, media (DE)	6,9 (1,4)	6,9 (1,4)	0,97	6,8 (1,3)	0,65
Mala calidad del sueño, %	28,1	28,3	0,91	29,1	0,52
Somnolencia diurna, %	7,9	7,3	0,32	7,9	0,98
Puntuación GHQ-12, media (DE)	1,6 (2,6)	1,4 (2,4)	<0,00	1,4 (2,2)	<0,00
Diabetes mellitus, %	21,2	18,9	<0,00	17,0	<0,00
Hipertensión, %	78,4	74,7	<0,00	75,7	0,04
Hipercolesterolemia, %	50,1	52,1	0,06	53,9	0,02
EPOC, %	11,5	11,4	0,54	10,3	0,15
Cáncer, %	4,5	3,7	0,06	3,7	0,20

ECV: Enfermedad cardiovascular. [†] valor de P para la hipótesis nula de ausencia de diferencia en las características de los participantes comparados con aquellos sin ECV en la valoración basal fueron obtenido mediante test de chi-cuadrado (para variables categóricas) o ANOVA (variables continuas). *Los participantes con ECV fueron excluidos de todos los análisis.

Para realizar este último análisis estadístico, primero evaluamos la asociación basal transversal entre las características del dolor (frecuencia, intensidad, localización e interferencia con las actividades diarias) y cada uno de los factores de riesgo cardiovascular estudiados. Para ello, utilizamos regresiones lineales (para variables continuas, presentando los resultados como diferencia media con sus IC), regresiones logísticas (para variables con dos categorías, presentando los resultados como OR y su correspondiente IC) o regresiones logísticas multinomiales para variables con más de dos categorías, presentando los resultados como la razón de riesgos relativos con su IC. La categoría de “no dolor” fue establecida como la categoría de referencia en estos análisis, los cuales fueron ajustados por sexo, edad, nivel educativo, presencia de comorbilidades en la valoración basal (diabetes, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, depresión y cáncer), presión arterial sistólica, estrés psicológico y el factor de riesgo cardiovascular correspondiente (consumo de tabaco y alcohol, actividad física recreativa, tiempo viendo la televisión, calidad de la dieta, ingesta calórica, IMC y calidad y duración del sueño).

Para evaluar la asociación de los cambios de dolor entre 2012 y 2015 con los cambios en los factores de riesgo cardiovascular a los tres y a los cinco años de seguimiento, nuevamente se emplearon modelos lineales, logísticos o multinomiales, según la naturaleza de la variable a estudio. Todos estos modelos se ajustaron por su valor basal así como por los cambios en todos los factores de riesgo cardiovasculares durante el periodo correspondiente de seguimiento (tres o cinco años). Para estos análisis, se utilizó como referencia los individuos sin dolor en 2012 ni en 2015.

Finalmente, estimamos la asociación prospectiva entre las características del dolor en 2012 y la incidencia acumulada de ECV en 2015 y 2017 mediante regresión logística. Para evaluar el potencial papel mediador en esta asociación de los diferentes factores de riesgo cardiovasculares, los modelos fueron ajustados inicialmente solo por edad, sexo y nivel educativo. Posteriormente, se añadió información del respectivo factor de riesgo cardiovascular tanto en la situación basal (2012) como en el seguimiento.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Factores asociados al dolor crónico y su distribución en hombres y mujeres

Los participantes con dolor incidente de alta, leve y muy leve intensidad presentaron una intensidad de dolor media de 8,1; 5,0 y 2,4 puntos (en una escala de 1 [no dolor] a 10 [dolor insoportable]), respectivamente. Durante una media de 2,8 años de seguimiento, la incidencia de dolor moderado y severo en mujeres fue de 12,5% y 22,6%, respectivamente, mientras que en los hombres, dicha incidencia fue de 12,4% para dolor moderado y de 12,6% para dolor severo. El RRR (IC 95%) ajustado por edad para dolor moderado y severo en mujeres frente a hombres fue, respectivamente, 1,20 (0,79-1,83) y 2,03 (1,40-2,94). El exceso de riesgo de dolor severo en mujeres se explicó mediante un exceso de riesgo de dolor persistente (RRR 1,78; IC 95% 1,26-2,53), de dolor de moderada-alta intensidad (RRR 1,92; IC 95% 1,33-2,77) y de dolor en tres o más localizaciones (RRR 2,45%; IC 95% 1,59-3,78) (resultados no mostrados en las tablas).

Dado que el exceso de riesgo de dolor en mujeres solo se observó en la máxima categoría de dolor, en la tabla 4 se presenta la asociación entre los potenciales mediadores en situación basal y el riesgo de dolor durante el seguimiento. Tener mayor edad, sobrepeso u obesidad, un mejor soporte social, una peor calidad del sueño o un mayor malestar psicológico, así como haber sido diagnosticado de enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad osteomuscular, o padecer alguna limitación en la agilidad y movilidad y en la realización de AIVD, se asoció con mayor riesgo de dolor severo. Por el contrario, realizar actividad física en el domicilio se asoció con menor riesgo de dolor. Además, la presencia de depresión y de diabetes mostraron cierta tendencia a aumentar el riesgo de dolor severo (aunque esta relación no alcanzó la significación estadística), mientras que un aumento de la actividad física recreativa parecía disminuir dicho riesgo.

Tabla 4 . Razón de riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%) de dolor severo incidente en 2015 según factores sociodemográficos, hábitos de vida saludable, factores psicosociales y características clínicas en 2012 en adultos mayores (n=851).

	Dolor severo vs. leve
Factores sociodemográficos	
Edad (años)	1,04 (1,00-1,07)*
Nivel educativo	
Secundaria vs ≤ primaria	0,85 (0,54-1,35)
Universidad vs ≤ primaria	1,16 (0,73-1,84)
Hábitos de vida saludable	
Tabaco	
Exfumador vs nunca	1,20 (0,76-1,91)
Fumador activo vs nunca	1,02 (0,50-2,07)
Consumo de alcohol, g/día	1,00 (0,98-1,01)
Dieta mediterránea (MEDAS)	1,07 (0,95-1,20)
Ver la TV, h/semana	1,01 (0,99-1,03)
Actividad física recreativa (MET-h/semana)	0,99 (0,97-1,00)
Actividad física en domicilio (MET-h/semana)	0,99 (0,98-1,00)*
Índice de masa corporal, kg/m ²	
25-29,9 vs <25	1,74 (1,06-2,86)*
≥30 vs <25	2,22 (1,31-3,75)*
Factores psicosociales	
Puntuación red social	1,24 (1,03-1,48)
Pasar frío en domicilio	1,53 (0,72-3,27)
Mala calidad del sueño	2,24 (1,49-3,37)*
Puntuación GHQ-12	1,18 (1,09-1,27)*
Morbilidad	
Enfermedad cardiovascular ^a	2,10 (1,16-3,82)*
Diabetes	1,27 (0,82-1,98)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ^b	2,09 (1,18-3,66)*
Enfermedad osteomuscular ^c	2,64 (1,77-3,94)*
Depresión	1,48 (0,84-2,59)
Limitación funcional	
Limitación en la agilidad	3,05 (2,04-4,56)*
Limitación en la movilidad	3,14 (2,09-4,70)*
Limitación en las AIVD ^d	2,07 (1,22-3,53)*
Mini-Mental State Examination	1,05 (0,94-1,18)

RRRs ajustados por edad y sexo en 2012. *p<0.05, MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener (excluyendo alcohol). AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria. ^aCardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca. ^b Asma o bronquitis crónica. ^c Artrosis, artritis y fractura de cadera. ^d En el presente análisis, una mayor puntuación en el índice de Lawton y Brody indica una peor función.

De estos factores, la patología pulmonar crónica, la enfermedad osteomuscular, la depresión, tener una mala calidad del sueño y la presencia de limitaciones tanto en la agilidad como en la movilidad fueron más frecuentes en mujeres que en hombres (tabla 5).

Tabla 5. Factores sociodemográficos, psicosociales, hábitos de vida saludable y características clínicas de los participantes del estudio sin dolor en 2012, según el sexo (n=851).

	Hombres (n=484)	Mujeres (n=367)
Factores sociodemográficos		
Edad, años, media (DE)	71,3 (5,9)	72,1 (5,8)
Nivel educativo, %		
≤ Primaria	37,4	55,9
Secundaria	31,2	25,3
Universidad	31,4	18,8
Hábitos de vida saludable		
Tabaco, %		
Nunca	26,6	78,2
Exfumador	59,1	17,2
Fumador activo	14,3	4,6
Consumo de alcohol, g/día, media (DE)	15,7 (16,5)	3,9 (7,7)
Dieta Mediterránea (MEDAS), media (DE)	6,4 (1,5)	6,2 (1,6)
Ver la TV, h/semana, media (DE)	16,9 (9,4)	19,5 (9,7)
Actividad física recreativa, MET-h/semana, media (DE)	26,7 (16,8)	19,9 (11,7)
Actividad física en domicilio, MET- h/semana, media (DE)	18,7 (17,6)	48,8 (27,2)
Índice de masa corporal, kg/m ² , %		
<25	20,7	33,2
25-29,9	50,2	42,0
≥30	29,1	24,8
Factores psicosociales		
Puntuación red social	3,6 (0,9)	3,6 (1,2)
Pasar frío en domicilio, %	4,6	5,5
Mala calidad del sueño, %	18,2	26,4
Puntuación GHQ-12	0,7 (1,6)	1,5 (2,5)
Comorbilidad		
Enfermedad cardiovascular ^a , %	8,1	7,4
Diabetes,%	25,6	15,3
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ^b ,%	7,0	10,9
Enfermedad osteomuscular ^c ,%	38,0	58,6
Depresión,%	4,8	16,1
Limitación funcional		
Limitación en la agilidad, %	35,3	54,5
Limitación en la movilidad, %	16,1	39,8
Limitación en las AIVD ^d , %	0,03 (0,2)	0,06 (0,4)
Mini-Mental State Examination, media (DE)	28,8 (1,4)	28,1 (2,0)

MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener (excluyendo alcohol). AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria. ^aCardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca. ^b Asma o bronquitis crónica. ^c Artrosis, artritis y fractura de cadera. ^d En el presente análisis, una mayor puntuación en el índice de Lawton y Brody indica una peor funcionalidad.

Comparado con los hombres, las mujeres presentaban menos actividad física recreativa y peor puntuación en la escala GHQ-12. Por ello, todos esos factores podrían

contribuir al mayor riesgo de dolor severo en las mujeres que en los hombres, ya que todos son factores de riesgo de dolor con una mayor prevalencia en el sexo femenino.

La tabla 6 refleja la contribución de cada factor estudiado al exceso de dolor severo en mujeres respecto a los hombres, siendo los principales factores mediadores la presencia de enfermedad osteomuscular y la limitación en la movilidad y en la agilidad, con un exceso de riesgo del 15,8%, 23,6% y 16,3%, respectivamente. Otros mediadores relevantes fueron el malestar psicológico (12,8%), la mala calidad del sueño (5,4%), la depresión (5,4%) y la baja actividad física recreativa (6,4%).

Tabla 6. Razón de riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%) de dolor severo incidente en mujeres versus hombres, ajustado por potenciales mediadores, así como el porcentaje de cambio de las razones de riesgo relativo del modelo 1 después de un ajuste adicional por cada potencial mediador.

	RRR (IC 95%)	Porcentaje de cambio en RRR
Ajustado por edad (modelo 1)	2,03 (1,40-2,94)	-
Modelo 1 ajustado adicionalmente por nivel educativo	2,05 (1,41-3,00)	0,99
Modelo 1 ajustado adicionalmente por hábitos de vida saludable		
Modelo 1 y tabaco	2,21 (1,42-3,42)	8,9
Modelo 1 y alcohol	1,95 (1,30-2,93)	-3,9
Modelo 1 y MEDAS	2,06 (1,42-2,99)	1,5
Modelo 1 y ver la TV	2,00 (1,37-2,90)	-1,5
Modelo 1 actividad física recreativa	1,90 (1,30-2,77)	-6,4
Modelo 1 y actividad física en domicilio	2,76 (1,77-4,31)	36,0
Modelo 1 e IMC (normopeso, sobrepeso, obesidad)	2,19 (1,50-3,19)	7,9
Modelo 1 ajustado adicionalmente por factores psicosociales		
Modelo 1 y red social	2,07 (1,43-3,00)	1,5
Modelo 1 y tener frío en domicilio	2,02 (1,40-2,93)	0,5
Modelo 1 y calidad del sueño	1,92 (1,32-2,79)	-5,4
Modelo 1 y malestar psicológico (GHQ-12)	1,77 (1,22-2,61)	-12,8
Modelo 1 ajustado adicionalmente por comorbilidad		
Modelo 1 y enfermedad cardiovascular	2,07 (1,42-3,00)	2,0
Modelo 1 y diabetes	2,09 (1,44-3,04)	3,0
Modelo 1 y enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1,98 (1,37-2,88)	-2,5
Modelo 1 y enfermedad osteomuscular	1,71 (1,17-2,50)	-15,8
Modelo 1 y depresión	1,94 (1,33-2,83)	-4,4

Modelo 1 ajustado adicionalmente por limitaciones funcionales

Modelo 1 y limitación en la agilidad	1,70 (1,16-2,48)	-16,3
Modelo 1 y limitación en la movilidad	1,55 (1,05-2,29)	-23,6
Modelo 1 y limitación en las IAVD	2,00 (1,37-2,90)	-1,5
Modelo 1 y Mini-Mental State Examination	2,10 (1,44-3,05)	3,5

RRR: Ratios de riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza. MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener (excluyendo alcohol). IMC: Índice de masa corporal. IAVD: Actividades instrumentales de la vida diaria.

Es importante destacar que algunos factores de riesgo para dolor severo (exceso de peso, la enfermedad cardiovascular o la diabetes) fueron menos frecuentes en mujeres que en hombres (tabla 5). Si dichos factores tuvieran la misma prevalencia en ambos sexos, la magnitud del exceso de riesgo de dolor en mujeres habría sido todavía mayor (7,9%, 2,0% y 3,0%, respectivamente) (tabla 6).

Por último, la actividad física domiciliaria actuó como factor protector para el dolor severo, siendo mayor en mujeres (tabla 2) por lo que, si las mujeres hubieran realizado la misma actividad que los hombres, se habría observado un exceso de riesgo de dolor 36,0% mayor entre el sexo femenino (tabla 6).

4.2 Asociación entre dolor crónico y riesgo de fragilidad

De los sujetos incluidos en el estudio en la valoración basal, el 12,6% presentaba dolor esporádico y el 31,3% dolor persistente. El 17,7% y 26,1% refería dolor de leve y moderada-alta intensidad, respectivamente, y el 22,7% sufría dolor en una sola localización mientras que el 20% lo padecía en ≥ 3 localizaciones. Las tablas 7 y 8 muestran las características socio-demográficas, clínicas y los estilos de vida de los participantes en el estudio según las características de dolor que presentaban. Durante el seguimiento, 67 personas desarrollaron fragilidad según los criterios de Fried y 141 según el IF.

Tabla 7. Características sociodemográficas, clínicas y estilo de vida de los participantes del estudio en la valoración basal, según la frecuencia, intensidad y localización del dolor (n=1308).

	Frecuencia de dolor				Intensidad de dolor				Número de localizaciones dolorosas			
	No dolor (n= 734)	Esporádico (n= 165)	Persistente (n= 409)	p	Muy leve (n=734)	Leve (n=232)	Moderado -severo (n= 342)	p	0 (n=750)	1-2 (n=297)	≥3 (n= 261)	p
Sexo, mujeres, %	42,2	50,3	63,8	<0,0 1	42,2	53,5	64,3	<0,0 1	42,0	49,8	73,2	<0,0 1
Edad, años, media (DE)	71,5(5,9)	71,0(5,7)	70,8 (5,2)	0,02	71,5 (5,9)	70,7(5,0)	71,0 (5,5)	0,01	71,4(5,9)	70,8(5,2)	71,0(5,3)	0,02
Nivel educativo, %				<0,0 1				<0,0 1				<0,0 1
≤ Primaria	44,1	43,6	57,2		44,1	40,1	62,3		43,6	47,8	61,7	
Secundaria	28,5	29,7	23,2		28,5	27,6	23,4		28,5	28,0	21,5	
Universidad	27,4	26,7	19,6		27,4	32,3	14,3		27,9	24,2	16,9	
Hábito tabáquico, %				<0,0 1				<0,0 1				0,02
Nunca	48,5	44,8	59,4		48,5	48,3	59,9		48,5	50,8	60,5	
Ex-fumador	41,0	43,0	31,8		41,0	41,8	30,4		41,1	39,1	29,9	
Fumador activo	10,5	12,1	8,8		10,5	9,9	9,7		10,4	10,1	9,6	
Índice de Masa Corporal, kg/m ² , %				<0,0 1				<0,0 1				<0,0 1
<25	25,9	23,6	19,1		25,9	24,6	17,5		26,3	19,5	19,9	
25-29,9	47,1	50,9	44,0		47,1	48,7	44,2		46,8	51,2	41,0	
≥30	27,0	25,5	36,9		27,0	26,7	38,3		26,9	29,3	39,1	
Ingesta de alcohol, terciles g/día, %				0,46				<0,0 1				0,16
<4,4 hombres, <0,0015 mujeres	38,2	39,4	44,0		38,3	32,8	49,4		38,4	38,7	46,7	
4,4-18,9 hombres, 0,0015-1,68 mujeres	27,8	26,7	22,7		27,8	28,9	20,5		27,3	28,3	19,9	
>18,9 hombres, >1,68 mujeres	33,9	33,9	33,3		34,2	38,4	30,1		34,1	33,0	33,3	
Dieta mediterránea, terciles*, %				0,13				0,33				0,44
<6	30,8	26,1	27,4		30,8	23,7	29,2		30,4	29,3	25,3	
6-7	46,6	43,0	49,9		46,6	50,4	46,2		46,9	44,8	50,6	
≥8	22,6	30,9	22,7		22,6	25,9	24,6		22,7	25,9	24,1	

	Frecuencia de dolor				Intensidad de dolor				Número de localizaciones dolorosas			
	No dolor (n= 734)	Esporádico (n= 165)	Persistente (n= 409)	p	Muy leve (n=734)	Leve (n=232)	Moderado -severo (n= 342)	p	0 (n=750)	1-2 (n=297)	≥3 (n= 261)	p
Ver la TV, terciles h/semana, %				<0,0 1				<0,0 1				<0,0 1
<15	49,6	46,1	37,4		49,6	42,2	38,3		49,5	42,8	36,4	
15-21	28,8	22,4	30,6		28,8	32,8	25,2		28,9	26,9	29,1	
≥22	21,7	31,5	32,0		21,7	25,0	36,6		21,6	30,3	34,5	
Tratamiento para el dolor, %	-	60,0	77,0	<0,0 1	-	62,3	78,1	<0,0 1	-	62,3	82,4	<0,0 1
Comorbilidad, %												
Enfermedad cardiovascular [†]	7,2	7,3	11,3	0,05	7,2	6,9	12,3	0,01	7,2	6,7	14,2	<0,0 1
Diabetes	19,9	18,2	22,0	0,53	19,9	17,7	23,1	0,26	20,1	20,2	21,1	0,95
Enfermedad pulmonar crónica [‡]	9,3	12,7	18,8	<0,0 1	9,3	14,7	18,7	<0,0 1	9,8	13,1	21,5	<0,0 1
Enfermedad osteomuscular [§]	45,8	61,2	78,2	<0,0 1	45,8	60,8	81,9	<0,0 1	45,6	60,3	90,4	<0,0 1
Depresión en tratamiento	7,9	12,7	20,8	<0,0 1	7,9	12,9	22,2	<0,0 1	8,0	14,8	23,0	<0,0 1

El valor de p se ha calculado con el test ANOVA para variables continuas y el test chi-cuadrado para variables categóricas. *Excluyendo ingesta de alcohol. [†]Cardiopatía isquémica, ictus e insuficiencia cardíaca. [‡]Asma o bronquitis crónica. [§]Artrosis, artritis y fractura de cadera.

Tabla 8. Características sociodemográficas, clínicas y estilo de vida de los participantes del estudio en la valoración basal, según la escala del dolor (n=1308).

	Mínimo dolor (0 puntos) (n= 734)	Dolor intermedio (1-4 puntos) (n= 223)	Máximo dolor (5-6 puntos) (n= 351)	P
Sexo, mujeres, %	42,2	48,4	67,2	<0,01
Edad, años, media (DE)	71,5 (5,9)	70,8 (5,2)	70,9 (5,4)	0,04
Nivel educativo, %				<0,01
≤ Primaria	44,1	41,3	61,0	
Secundaria	28,5	29,2	22,5	
Universidad	27,4	29,6	16,5	
Hábito tabáquico, %				0,01
Nunca	48,5	48,4	59,5	
Exfumador	41,0	40,8	31,3	
Fumador activo	10,5	10,8	9,1	
Índice de Masa Corporal, kg/m ² , %				<0,01
<25	25,9	23,8	18,2	
25-29,9	47,1	50,2	43,3	
≥30	27,0	26,0	38,5	
Ingesta de alcohol, terciles g/día, %				0,13
<4,4 hombres, <0,0015 mujeres	38,2	36,8	46,4	
4,4-18,9 hombres, 0,0015-1,68 mujeres	27,8	27,4	21,7	
>18,9 hombres, >1,68 mujeres	33,9	35,9	31,9	
Dieta mediterránea, terciles*, %				0,33
<6	30,8	24,2	28,8	
6-7	46,6	48,0	47,9	
≥8	22,6	27,8	23,4	
Ver la TV, terciles h/semana, %				<0,01
<15	49,6	44,4	37,0	
15-21	28,8	28,3	28,2	
≥22	21,7	27,4	34,8	
Tratamiento para el dolor, %	-	61,7	78,2	<0,01
Comorbilidad, %				
Enfermedad cardiovascular [†]	7,2	6,3	12,5	<0,01
Diabetes	19,9	20,6	21,1	0,90
Enfermedad pulmonar crónica [‡]	9,3	13,9	19,1	<0,01
Enfermedad osteomuscular [§]	45,8	54,3	85,5	<0,01
Depresión en tratamiento	7,9	12,6	22,2	<0,01

El valor de p se ha calculado con el test ANOVA para variables continuas y el test chi-cuadrado para variables categóricas.* Excluyendo la ingesta de alcohol. [†]Cardiopatía isquémica, ictus e insuficiencia cardíaca. [‡]Asma o bronquitis crónica. [§]Artrosis, artritis y fractura de cadera.

4.2.1 Dolor y fragilidad según el fenotipo de Fried Los participantes con dolor de alta, leve y muy leve intensidad presentaron una intensidad de dolor media de 7,93, 5,05 y 2,59 puntos (en una escala del 1 [no dolor] al 10 [dolor más insoportable]), respectivamente.

En la tabla 9 se observa que, comparados con los individuos sin dolor, aquellos con mayor frecuencia de dolor tenían más riesgo de fragilidad (modelo 1, OR:1,9; IC 95%: 1,1-3,4; p de tendencia=0,03). Los resultados fueron similares para intensidad de dolor (OR intensidad moderada-severa vs muy leve 2,4; IC 95%: 1,4-4,3; p de tendencia <0,01) y para el número de localizaciones dolorosas (OR ≥ 3 vs. 0 localizaciones: 2,5; IC 95%: 1,4-4,6; p de tendencia <0,01). En concordancia con estos resultados, se encontró una relación dosis-respuesta positiva entre la escala de dolor y el riesgo de fragilidad: OR puntuación intermedia vs. mínima: 1,2; IC 95%: 0,6-2,8; OR máxima puntuación vs mínima: 2,4; IC 95%: 1,3-4,3; p de tendencia <0,01. El ajuste adicional por consumo de alcohol, sedentarismo o índice MEDAS (modelos 2 al 5) no modificó los resultados. Sin embargo, la asociación entre el dolor y la fragilidad se redujo ligeramente al ajustar por enfermedades crónicas (modelo 6): el OR para la máxima vs mínima puntuación fue de 2,5 en el modelo 5, y 1,9 en el modelo 6. Los resultados en el modelo 5 no se modificaron al estratificar por variables sociodemográficas y estilos de vida o enfermedades crónicas (p de interacción > 0,05 en todos los casos).

Una mayor frecuencia de dolor, una mayor intensidad y un mayor número de localizaciones dolorosas, así como una elevada puntuación en la escala de dolor se asociaron con un aumento del riesgo de fatiga y baja actividad física. Los resultados para disminución de la velocidad de la marcha y debilidad muscular fueron en la misma dirección, aunque no alcanzaron la significación estadística. No se encontró ninguna relación con la pérdida de peso (tabla 10).

Tabla 9. Asociación entre valoración basal del dolor y riesgo de fragilidad (criterios de Fried) después de tres años de seguimiento (n=1308).

	Fragilidad casos/total	Modelo 1 OR (IC 95%)	Modelo 2 OR (IC 95%)	Modelo 3 OR (IC 95%)	Modelo 4 OR (IC 95%)	Modelo 5 OR (IC 95%)	Modelo 6 OR (IC 95%)
Frecuencia de dolor							
No dolor	27/734	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Dolor esporádico	11/165	2,0 (0,9-4,3)	1,9 (0,9-4,2)	2,0 (0,9-4,3)	2,0 (0,9-4,3)	2,0 (0,9-4,3)	2,1 (0,9-4,6)
Dolor persistente	29/409	1,9 (1,1-3,4)	1,9 (1,1-3,4)	2,0 (1,1-3,6)	2,0 (1,1-3,5)	2,0 (1,1-3,7)	1,6 (0,9-3,0)
<i>P de tendencia</i>		0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,14
Intensidad de dolor							
Muy leve	27/734	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Leve	9/232	1,2 (0,6-2,7)	1,3 (0,6-2,9)	1,3 (0,6-2,9)	1,3 (0,5-2,8)	1,4 (0,6-3,2)	1,3 (0,6-3,0)
Moderada-severa	31/342	2,4 (1,4-4,3)	2,3 (1,3-4,0)	2,5 (1,4-4,4)	2,42 (1,4-4,3)	2,4 (1,3-4,2)	1,9 (1,0-3,6)
<i>P de tendencia</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,04
Localizaciones de dolor							
0 sitios dolorosos	28/750	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1-2 sitios dolorosos	14/297	1,4 (0,7-2,8)	1,4 (0,7-2,8)	1,4 (0,7-2,8)	1,4 (0,7-2,7)	1,5 (0,7-2,9)	1,4 (0,7-2,9)
≥ 3 sitios dolorosos	25/261	2,5 (1,4-4,6)	2,3 (1,3-4,4)	2,6 (1,4-4,9)	2,6 (1,4-4,8)	2,6 (1,4-4,8)	1,9 (0,9-3,7)
<i>P de tendencia</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,06
Escala de dolor							
Mínima puntuación	27/734	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Puntuación intermedia	9/223	1,2 (0,6-2,8)	1,3 (0,6-2,8)	1,3 (0,6-2,9)	1,3 (0,6-2,8)	1,3 (0,6-3,0)	1,4 (0,6-3,1)
Puntuación máxima	31/351	2,4 (1,3-4,3)	2,3 (1,3-4,1)	2,5 (1,4-4,5)	2,4 (1,4-4,3)	2,5 (1,4-4,5)	1,9 (1,0-3,5)
<i>P de tendencia</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,05

OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza. Escala de dolor: 0 mínima puntuación, 1-4 puntuación intermedia, 5-6 máxima puntuación.

Modelo 1: Ajustado por sexo, edad, nivel educativo (\leq primaria, secundaria, universidad), hábito tabáquico (nunca, ex y fumador activo) e IMC (<25 , $25-29,9$; ≥ 30 kg/m²), Modelo 2: Como el modelo 1, ajustando adicionalmente por ingesta de alcohol (terciles, g/d). Modelo 3: Como el modelo 1, ajustando adicionalmente por tiempo viendo la televisión (terciles, h/semana). Modelo 4: Como el modelo 1, ajustando adicionalmente por índice MEDAS (terciles). Modelo 5: Como el modelo 1, ajustando adicionalmente por ingesta de alcohol (terciles, g/d), tiempo viendo la televisión (terciles, h/semana) y el índice MEDAS (terciles). Modelo 6: Como el modelo 5, ajustado adicionalmente por enfermedades crónicas (enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad osteomuscular y depresión).

Tabla 10. Asociación entre el dolor basal y el riesgo de cada criterio de fragilidad (criterios de Fried) después de tres años de seguimiento (n=1308).

	Fatiga		Baja actividad física		Disminución de velocidad de la marcha		Pérdida de peso		Debilidad muscular	
	Casos/total	OR (IC 95%)	Casos/total	OR (IC 95%)	Casos/total	OR (IC 95%)	Casos/total	OR (IC 95%)	Casos/total	OR (IC 95%)
Frecuencia de dolor										
No dolor	48/804	<i>Ref.</i>	113/953	<i>Ref.</i>	72/801	<i>Ref.</i>	67/798	<i>Ref.</i>	224/802	<i>Ref.</i>
Dolor esporádico	23/180	2,1 (1,1-4,0)	36/193	1,7 (1,0-2,8)	15/180	0,9 (0,4-1,9)	17/175	0,9 (0,5-1,8)	58/179	1,5 (0,8-2,5)
Dolor persistente	72/457	2,0 (1,2-3,2)	98/511	1,6 (1,1-2,4)	47/452	1,5 (0,9-2,5)	46/453	0,8 (0,5-1,3)	170/454	1,5 (0,9-2,2)
<i>P de tendencia</i>		<0,01		<0,01		0,15		0,40		0,06
Intensidad de dolor										
Muy leve	48/804	<i>Ref.</i>	113/953	<i>Ref.</i>	72/801	<i>Ref.</i>	67/798	<i>Ref.</i>	224/802	<i>Ref.</i>
Leve	20/251	1,6 (0,8-2,9)	49/273	1,8 (1,2-2,8)	23/250	1,2 (0,7-2,3)	21/246	0,9 (0,5-1,6)	70/250	1,5 (0,9-2,4)
Moderada-severa	75/386	2,3 (1,4-3,7)	85/431	1,5 (1,0-2,3)	39/382	1,3 (0,8-2,3)	42/382	0,8 (0,5-1,4)	158/383	1,4 (0,9-2,2)
<i>P de tendencia</i>		<0,01		0,02		0,32		0,50		0,07
Localizaciones de dolor										
0 sitios dolorosos	50/820	<i>Ref.</i>	117/972	<i>Ref.</i>	76/817	<i>Ref.</i>	68/814	<i>Ref.</i>	229/818	<i>Ref.</i>
1-2 sitios dolorosos	31/320	1,6 (1,0-2,81)	54/352	1,4 (0,9-2,1)	24/319	1,0 (0,6-1,8)	20/312	0,7 (0,4-1,2)	104/320	1,4 (0,9-2,2)
≥ 3 sitios dolorosos	62/301	2,2 (1,3-3,8)	76/333	1,9 (1,2-2,8)	34/297	1,5 (0,8-2,8)	42/300	1,2 (0,7-2,0)	119/297	1,4 (0,9-2,2)
<i>P de tendencia</i>		<0,01		<0,01		0,21		0,82		0,11
Escala de dolor										
Mínima puntuación	48/804	<i>Ref.</i>	113/953	<i>Ref.</i>	72/801	<i>Ref.</i>	67/798	<i>Ref.</i>	224/802	<i>Ref.</i>
Puntuación intermedia	22/239	1,8 (1,0-3,2)	43/259	1,6 (1,0-2,5)	21/239	1,0 (0,5-1,9)	16/232	0,7 (0,4-1,3)	71/239	1,7 (1,0-2,7)
Puntuación máxima	73/398	2,2 (1,3-3,6)	91/445	1,7 (1,1-2,5)	41/393	1,5 (0,9-2,6)	47/396	0,9 (0,6-1,6)	157/394	1,3 (0,8-2,0)
<i>P de tendencia</i>		<0,01		<0,01		0,16		0,72		0,14

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de confianza. Escala de dolor: 0 mínima puntuación, 1-4 puntuación intermedia, 5-6 máxima puntuación. Análisis ajustados como en el modelo 5 de la tabla 9 y por el número de criterios de fragilidad en el basal (0,1,2).

4.2.2 Dolor y fragilidad según el Índice de Fragilidad de Rockwood

La tabla 11 ilustra que el riesgo de un IF $\geq 0,30$ aumenta progresivamente con la frecuencia y la intensidad del dolor así como con el número de localizaciones dolorosas (modelo 1). Como resultado, comparando con la puntuación mínima de la escala de dolor, el OR de fragilidad fue 1,4 (IC 95%: 0,8-2,4) para la puntuación intermedia, y 2,8 (IC 95%: 1,8-4,2) para la máxima puntuación (p de tendencia $<0,01$). Las asociaciones no se modificaron al ajustar los análisis por la ingesta de alcohol, la actividad sedentaria y el índice MEDAS. Por otro lado, una mayor frecuencia e intensidad de dolor, un mayor número de localizaciones afectadas y un aumento progresivo de la puntuación en la escala del dolor estaban directamente relacionadas con una puntuación $\geq 0,30$ en las dimensiones del IF que valoran el deterioro funcional, el estado de salud y la vitalidad, la salud mental, y la morbilidad y uso de recursos sanitarios (tabla 12). No se encontró ninguna interacción significativa entre variables sociodemográficas, estilos de vida o enfermedades crónicas. Los resultados en el empeoramiento de la fragilidad al seguimiento fueron en la misma línea que los obtenidos para un IF $\geq 0,30$ (tablas 13 y 14).

Tabla 11. Asociación entre el dolor basal y el riesgo de fragilidad (Índice de Fragilidad $\geq 0,30$) después de tres años de seguimiento (n=1505).

	Casos fragilidad/total	Modelo 1 OR (IC 95%)	Modelo 2 OR (IC 95%)	Modelo 3 OR (IC 95%)	Modelo 4 OR (IC 95%)	Modelo 5 OR (IC 95%)
Frecuencia de dolor						
No dolor	60/914	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Dolor esporádico	17/172	1,7 (0,9-3,0)	1,7 (1,0-3,1)	1,6 (0,9-2,9)	1,7 (1,0-3,1)	1,7 (1,0-3,1)
Dolor persistente	55/391	2,4 (1,6-3,6)	2,4 (1,6-3,7)	2,4 (1,6-3,6)	2,5 (1,6-3,7)	2,4 (1,6-3,7)
<i>P de tendencia</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Intensidad de dolor						
Muy leve	60/914	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Leve	24/254	1,7 (1,0-2,8)	1,8 (1,1-3,0)	1,7 (1,0-2,9)	1,8 (1,1-3,0)	1,8 (1,1-3,1)
Moderada-severa	48/309	2,5 (1,7-3,9)	2,5 (1,6-3,9)	2,4 (1,6-3,8)	2,6 (1,7-4,0)	2,5 (1,6-3,8)
<i>P de tendencia</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Localizaciones de dolor						
0 sitios dolorosos	61/930	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1-2 sitios dolorosos	32/320	1,7 (1,1-2,7)	1,7 (1,1-2,7)	1,7 (1,0-2,7)	1,7 (1,1-2,8)	1,7 (1,1-2,7)
≥ 3 sitios dolorosos	39/227	3,0 (1,9-4,8)	3,0 (1,9-4,8)	2,9 (1,8-4,7)	3,1 (1,9-5,0)	3,1 (1,9-5,0)
<i>P de tendencia</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Escala de dolor						
Mínima puntuación	60/914	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Puntuación intermedia	19/240	1,4 (0,8-2,4)	1,4 (0,8-2,5)	1,4 (0,8-2,4)	1,4 (0,8-2,5)	1,5 (0,9-2,6)
Puntuación máxima	53/323	2,8 (1,8-4,2)	2,8 (1,8-4,2)	2,7 (1,8-4,1)	2,8 (1,9-4,3)	2,7 (1,8-4,2)
<i>P de tendencia</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza. Escala de dolor: 0 mínima puntuación, 1-4 puntuación intermedia, 5-6 máxima puntuación. Modelo 1: Ajustado por sexo, edad, nivel educativo (\leq primaria, secundaria, universidad), hábito tabáquico (nunca, ex y fumador activo) e IMC (<25 , $25-29,9$; ≥ 30 kg/m²). Modelo 2: Como el modelo 1, ajustando adicionalmente por ingesta de alcohol (terciles, g/d). Modelo 3: Como el modelo 1, ajustando adicionalmente por tiempo viendo la televisión (terciles, h/semana). Modelo 4: Como el modelo 1, ajustando adicionalmente por índice MEDAS (terciles). Modelo 5: Como el modelo 1, ajustando adicionalmente por ingesta de alcohol (terciles, g/d), tiempo viendo la televisión (terciles, h/semana) y el índice MEDAS (terciles).

Tabla 12. Asociación entre el dolor basal y el riesgo de cada dimensión del índice de Fragilidad $\geq 0,30$ después de tres años de seguimiento (n=1505).

	Deterioro funcional		Estado de salud y vitalidad		Salud mental		Morbilidad y uso de recursos sanitarios	
	Casos/total	OR (IC 95%)	Casos/total	OR (IC 95%)	Casos/total	OR (IC 95%)	Casos/total	OR (IC 95%)
Frecuencia de dolor								
No dolor	106/956	Ref	169/952	Ref	74/952	Ref	169/956	Ref
Dolor esporádico	28/193	1,4 (0,8-2,4)	56/193	1,4 (0,9-2,2)	25/193	1,3 (0,7-2,5)	53/193	1,9 (1,2-3,2)
Dolor persistente	113/516	1,7 (1,1-2,5)	208/515	1,9 (1,3-2,6)	99/515	1,8 (1,2-2,9)	214/516	2,0 (1,4-2,9)
<i>P de tendencia</i>		<0,01		<0,01		0,01		<0,01
Intensidad de dolor								
Muy leve	106/956	Ref	169/952	Ref	74/952	Ref	169/956	Ref
Leve	32/273	1,1 (0,7-1,9)	64/273	1,5 (1,0-2,2)	24/273	1,2 (0,6-2,2)	67/273	1,4 (0,9-2,3)
Moderada-severa	109/436	1,9 (1,3-2,9)	200/435	1,9 (1,3-2,8)	100/435	2,0 (1,3-3,3)	200/436	2,4 (1,6-3,6)
<i>P de tendencia</i>		<0,01		<0,01		<0,01		<0,01
Localizaciones de dolor								
0 sitios dolorosos	108/975	Ref.	174/971	Ref	76/971	Ref	176/975	Ref
1-2 sitios dolorosos	48/356	1,4 (0,9-2,2)	92/356	1,2 (0,9-1,8)	37/356	1,4 (0,8-2,3)	96/356	1,7 (1,1-2,5)
≥ 3 sitios dolorosos	91/334	1,9 (1,2-3,0)	167/333	2,4 (1,6-3,6)	85/333	2,1 (1,2-3,4)	164/334	2,6 (1,6-4,0)
<i>P de tendencia</i>		<0,01		<0,01		<0,01		<0,01
Escala de dolor								
Mínima puntuación	106/956	Ref.	169/952	Ref.	74/952	Ref.	169/956	Ref.
Puntuación intermedia	30/259	1,2 (0,8-2,1)	58/259	1,3 (0,9-2,0)	28/259	1,4 (0,7-2,5)	62/259	1,4 (0,9-2,3)
Puntuación máxima	111/450	1,8 (1,2-2,7)	206/449	2,0 (1,4-2,9)	96/449	1,9 (1,2-3,0)	205/450	2,4 (1,6-3,6)
<i>P de tendencia</i>		<0,01		<0,01		0,01		<0,01

OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza. Escala de dolor: 0 mínima puntuación, 1-4 puntuación intermedia, 5-6 máxima puntuación. Análisis ajustados como en el modelo 5 de la tabla 11

Tabla 13. Asociación entre el dolor basal y los cambios en el Índice de Fragilidad después de tres años de seguimiento.

	Modelo 1 Coef. B (IC 95%)	Modelo 2 Coef. B (IC 95%)	Modelo 3 Coef. B (IC 95%)	Modelo 4 Coef. B (IC 95%)	Modelo 5 Coef. B (IC 95%)
Frecuencia de dolor					
No dolor	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Dolor esporádico	3,0 (1,6-4,4)	3,0 (1,6-4,4)	2,8 (1,4-4,2)	3,0 (1,6-4,4)	2,9 (1,5-4,2)
Dolor persistente	5,9 (4,9-6,9)	5,9 (4,9-6,9)	5,8 (4,8-6,8)	5,9 (4,9-6,9)	5,8 (4,8-6,8)
<i>P de tendencia</i>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Intensidad de dolor					
Muy leve	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Leve	2,6 (1,3-3,8)	2,7 (1,5-3,9)	2,5 (1,3-3,7)	2,6 (1,4-3,8)	2,7 (1,5-3,9)
Moderada-severa	6,8 (5,7-7,8)	6,7 (5,6-7,7)	6,6 (5,5-7,7)	6,8 (5,7-7,8)	6,5 (5,5-7,6)
<i>P de tendencia</i>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Localizaciones de dolor					
0 sitios dolorosos	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1-2 sitios dolorosos	2,9 (1,8-4,0)	2,9 (1,9-4,0)	2,8 (1,7-3,9)	2,9 (1,8-4,0)	2,8 (1,8-3,9)
≥ 3 sitios dolorosos	7,6 (6,4-8,7)	7,6 (6,4-8,7)	7,4 (6,2-8,6)	7,6 (6,4-8,8)	7,4 (6,3-8,6)
<i>P de tendencia</i>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Escala de dolor					
Mínima puntuación	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Puntuación intermedia	2,5 (1,0-3,5)	2,3 (1,1-3,6)	2,2 (1,0-3,4)	2,3 (1,1-3,5)	2,3 (1,1-3,5)
Puntuación máxima	6,9 (5,8-7,9)	6,8 (5,8-7,9)	6,7 (5,7-7,8)	6,9 (5,8-7,9)	6,7 (5,6-7,7)
<i>P de tendencia</i>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Coef. B.: coeficiente beta de la regresión lineal. IC: intervalo de confianza.

Escala de dolor: 0 mínima puntuación, 1-4 puntuación intermedia, 5-6 máxima puntuación.

Modelo 1: Ajustado por sexo, edad, nivel educativo (\leq primaria, secundaria, universidad), hábito tabáquico (nunca, ex y fumador activo) e IMC (<25 , $25-29.9$, ≥ 30 kg/m²),

Modelo 2: Como el modelo 1, ajustando adicionalmente por ingesta de alcohol (terciles, g/d).

Modelo 3: Como el modelo 1, ajustando adicionalmente por tiempo viendo la televisión (terciles, h/semana).

Modelo 4: Como el modelo 1, ajustando adicionalmente por índice MEDAS (terciles).

Modelo 5: Como el modelo 1, ajustando adicionalmente por ingesta de alcohol (terciles, g/d), tiempo viendo la televisión (terciles, h/semana) y el índice MEDAS (terciles).

Tabla 14. Asociación entre el dolor basal y cambios en cada dimensión del Índice de Fragilidad después de tres años de seguimiento (n=1505).

	Deterioro funcional	Estado de salud y vitalidad	Salud mental	Morbilidades y uso de recursos sanitarios
	Coef. B (IC 95%) *	Coef. B (IC 95%) *	Coef. B (IC 95%) *	Coef. B (IC 95%) *
Frecuencia de dolor				
No dolor	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Dolor esporádico	2,3 (0,02-4,5)	4,2 (1,6-6,7)	3,1 (0,8-5,5)	1,6 (0,2-3,1)
Dolor persistente	5,0 (3,4-6,6)	6,8 (4,9-8,6)	4,5 (2,8-6,2)	5,6 (4,6-6,7)
<i>P de tendencia</i>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Intensidad de dolor				
Muy leve	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Leve	2,3 (0,3-4,2)	3,0 (0,8-5,2)	1,9 (-0,2-3,9)	2,4 (1,1-3,6)
Moderada-severa	5,5 (3,8-7,3)	8,2 (6,2-10,2)	5,7 (3,9-7,5)	5,9 (4,8-7,1)
<i>P de tendencia</i>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Localizaciones de dolor				
0 sitios dolorosos	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1-2 sitios dolorosos	2,7 (0,9-4,5)	2,4 (0,4-4,4)	1,1 (-0,7-2,9)	2,6 (1,5-3,8)
≥ 3 sitios dolorosos	5,8 (3,9-7,7)	10,4 (8,3-12,6)	7,7 (5,7-9,6)	6,6 (5,4-7,8)
<i>P de tendencia</i>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Escala de dolor				
Mínima puntuación	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Puntuación intermedia	2,0 (-0,1-3,9)	2,3 (0,1-4,6)	2,2 (0,1-4,2)	1,8 (0,5-3,1)
Puntuación máxima	5,7 (4,0-7,4)	8,5 (6,6-10,4)	5,4 (3,6-7,12)	6,2 (5,1-7,3)
<i>P de tendencia</i>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

*Coef. B.: coeficiente beta de la regresión lineal. IC: intervalo de confianza.

Escala de dolor: 0 mínima puntuación, 1-4 puntuación intermedia, 5-6 máxima puntuación.

Los análisis se ajustaron como en el modelo 5 de la tabla 13.

4.3 Asociación entre dolor crónico, factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular.

Dado que la intensidad del dolor tiene forma de meseta al final de la vida y que el número creciente de localizaciones dolorosas podría tener mayor relevancia clínica en las personas mayores (52, 82-85), decidimos que el número de sitios dolorosos debía ser la principal variable de resultado para este último objetivo de mi tesis.

Al ajustar por los demás factores de riesgo cardiovascular (tabla 15), un mayor número de localizaciones dolorosas en 2012 se asoció con mayor prevalencia de consumo de tabaco, obesidad, pobre calidad del sueño, menor sueño nocturno, somnolencia diurna y depresión, así como con un ligero incremento en la puntuación MEDAS, más tiempo viendo la TV y un mayor malestar psicológico. Estos resultados fueron similares tanto para frecuencia e intensidad de dolor como para la escala global de dolor (tabla 16).

La tabla 17 muestra la asociación prospectiva entre los cambios del dolor y los cambios en los factores de riesgo cardiovasculares durante los tres primeros años de seguimiento (2012-2015). Después de ajustar por las modificaciones en los respectivos factores de riesgo y comparando con los individuos que no tuvieron dolor ni en 2012 ni en 2015, aquellos que mantuvieron puntuaciones de dolor ≥ 2 redujeron su actividad física recreativa [diferencia media (DM): -3,57 (IC 95%: -5,77; -1,37) METs-h/semana], aumentaron su malestar psicológico [DM 0,38 (0,04; 0,73) puntos en el GHQ], y presentaron mayor riesgo de baja calidad de sueño [OR 1,79 (1,03; 3,11)] y menor probabilidad de revertir la obesidad abdominal [RRR 0,42 (0,21; 0,86); datos no mostrados en las tablas].

Tabla 15. Asociación transversal del número de localizaciones dolorosas y los factores de riesgo cardiovasculares relacionados con estilo de vida en adultos mayores sin ECV en la valoración basal (n=1091).

	Sin dolor	Número de localizaciones dolorosas		Valor de p ^a
	n=654	1-2 n=248	>2 n=218	
Estilo de vida				
Tabaco; RRR (IC 95%)				
Ex fumador (vs nunca)	1,00	1,30 (0,89;1,92)	1,84 (1,17;2,92)	<0,01
Fumador (vs nunca)	1,00	1,55 (0,88;2,71)	1,69 (0,84;3,39)	0,08
Consumo de alcohol; RRR (IC 95%)				
Ex-bebedor (vs nunca)	1,00	0,83 (0,48;1,43)	0,91 (0,51;1,65)	0,69
Bebedor moderado (vs nunca)	1,00	0,78 (0,50;1,23)	0,89 (0,55;1,44)	0,53
Bebedor excesivo (vs nunca)	1,00	0,66 (0,31;1,43)	0,74 (0,30;1,78)	0,40
Patrón mediterráneo de consumo de alcohol; RRR (IC 95%)				
No PMCA (vs nunca)	1,00	0,79 (0,43;1,47)	1,13 (0,58;2,21)	0,74
PMCA (vs nunca)	1,00	0,63 (0,37;1,07)	0,72 (0,40;1,29)	0,80
Calidad de la dieta; DM (IC 95%)	1,00	0,15 (-0,09;0,40)	0,38 (0,10;0,66)	<0,01
Actividad física recreativa (Mets-h/week); DM (IC 95%)		1,97 (0,02;3,93)	-0,45 (-2,68;1,79)	0,86
Tiempo viendo la TV (h/week); DM (IC 95%)		1,00 (-0,40;2,39)	1,52 (-0,06;3,11)	0,04
Factores antropométricos				
Sobrepeso (vs normopeso); RRR (IC 95%)	1,00	1,51 (0,98;2,31)	1,24 (0,76;2,01)	0,18
Obesidad (vs normopeso); RRR (IC 95%)	1,00	1,58 (0,98;2,53)	1,69 (1,00;2,85)	0,02
Duración y calidad del sueño				
Sueño nocturno (h); DM (IC 95%)		-0,21 (-0,40; -0,02)	-0,56 (-0,77; -0,34)	<0,01
Pobre calidad del sueño; OR (IC 95%)	1,00	1,35 (0,94;1,93)	2,68 (1,85;3,86)	<0,01
Salud mental				
Estrés psicológico; DM (IC 95%)		-0,05 (-0,34;0,25)	0,36 (0,02;0,70)	0,08
Depresión; OR (IC 95%)	1,00	1,70 (1,03;2,81)	1,52 (0,90;2,57)	0,08

^a Los valores de la p de tendencia se obtuvieron considerando las variables categóricas como continuas.

OR: odds ratio; RRR: Razón de riesgo relativo; DM: diferencia media. La categoría de referencia para los modelos de regresión logística fue la ausencia de dolor crónico.

Todos los modelos fueron ajustados por sexo, edad, nivel educativo (primaria o inferior, secundaria o universidad), consumo de tabaco (nunca, ex fumador o fumador activo), consumo de alcohol (nunca, ex bebedor, bebedor moderado, bebedor excesivo), adherencia al patrón de dieta mediterránea (puntuación MEDAS), ingesta calórica (Kcal/día), índice de masa corporal (normopeso, sobrepeso, obesidad), actividad física recreativa (METs-h/semana), tiempo viendo la televisión (h/semana), duración del sueño nocturno, pobre calidad del sueño, estrés psicológico (puntuación GHQ-12), presión arterial sistólica, diabetes, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y depresión.

Tabla 16. Asociación transversal entre las características de dolor (excepto número de localizaciones dolorosas), escala de dolor y los factores de riesgo cardiovascular asociados al estilo de vida en adultos mayores sin ECV en la valoración basal (n=1091).

	Sin dolor n=654	Frecuencia del dolor			Intensidad del dolor			Experiencia del dolor			Escala global de dolor†
		< 2 veces/semana n=123	≥2 veces/semana n=343	P*	Leve/moderado n=261	Severo n=205	P*	No mala n=180	Mala n=286	P*	
Factores de estilo de vida											
Tabaco; RRR [IC 95%]											
Exfumador (vs nunca)	1,00	1,43 (0,86;2,37)	1,51 (1,04;2,20)	0,03	1,57 (1,07;2,30)	1,33 (0,84;2,12)	0,08	1,16 (0,75;1,78)	1,84 (1,22;2,78)	<0,01	1,14 (1,03;1,26)
Fumador (vs nunca)	1,00	2,14 (1,08;4,25)	1,37 (0,77;2,43)	0,19	1,74 (1,00;3,06)	1,41 (0,70;2,84)	0,16	1,49 (0,81;2,75)	1,71 (0,91;3,20)	0,07	1,11 (0,96;1,29)
Alcohol; RRR [IC 95%]											
Ex alcohólico (vs nunca)	1,00	1,23 (0,62;2,46)	0,75 (0,45;1,25)	0,30	0,79 (0,45;1,37)	0,97 (0,55;1,71)	0,81	0,68 (0,35;1,34)	0,97 (0,58;1,63)	0,84	0,97 (0,86;1,10)
Bebedor moderado (vs nunca)	1,00	0,85 (0,46;1,56)	0,83 (0,55;1,26)	0,36	0,87 (0,55;1,37)	0,77 (0,47;1,26)	0,30	1,07 (0,63;1,80)	0,69 (0,44;1,08)	0,14	0,94 (0,85;1,05)
Bebedor excesivo (vs nunca)	1,00	0,85 (0,32;2,25)	0,64 (0,30;1,35)	0,24	0,75 (0,35;1,58)	0,62 (0,35;1,58)	0,27	0,91 (0,39;2,10)	0,57 (0,25;1,29)	0,18	0,89 (0,73;1,08)
Patrón mediterráneo de consumo de alcohol; RRR [IC 95%]											
No PMCA (vs nunca)	1,00	0,79 (0,45;1,37)	1,06 (0,60;1,87)	0,97	0,97 (0,53;1,77)	0,86 (0,43;1,70)	0,70	1,28 (0,66;2,51)	0,75 (0,41;1,38)	0,39	0,98 (0,85;1,14)
PMCA (vs nunca)	1,00	0,97 (0,55;1,71)	0,65 (0,39;1,07)	0,07	0,77 (0,46;1,29)	0,50 (0,27;0,93)	0,03	0,71 (0,38;1,33)	0,63 (0,37;1,08)	0,07	0,89 (0,76;1,00)
Calidad de la dieta; DM [IC 95%]	1,00	0,17 (- 0,15;0,49)	0,28 (0,04;0,51)	0,02	0,27 (0,02;0,51)	0,21 (- 0,07;0,50)	0,06	0,15 (- 0,13;0,42)	0,32 (0,07;0,57)	0,01	0,08 (0,02;0,14)
Actividad física recreativa [Mets-h/sem]; DM [IC 95%]		1,06 (- 1,48;3,61)	0,97 (- 0,91;2,84)	0,29	1,80 (- 0,14;3,74)	-0,26 (- 2,52;1,99)	0,76	1,98 (- 0,23;4,18)	0,23 (- 1,79;2,25)	0,60	0,00 (- 0,48;0,49)
Tiempo viendo la televisión [h/sem]; DM [IC 95%]		0,85 (- 0,97;2,66)	1,36 (0,03;2,70)	0,04	1,56 (0,17;2,93)	0,68 (- 0,92;2,28)	0,18	1,22 (- 0,35;2,79)	1,20 (- 0,24;2,64)	0,07	0,31 (- 0,04;0,65)

Factores antropométricos; RRR [IC 95%]											
Sobrepeso (vs normopeso)	1,00	1,10 (0,65;1,85)	1,57 (1,04;2,38)	0,04	1,42 (0,93;2,17)	1,36 (0,83;2,21)	0,11	1,31 (0,83;2,08)	1,48 (0,94;2,33)	0,07	1,10 (0,99;1,22)
Obesidad (vs normopeso)	1,00	1,01 (0,56;1,84)	1,99 (1,27;3,12)	<0,01	1,73 (1,09;2,75)	1,47 (0,86;2,51)	0,06	1,35 (0,80;2,26)	1,88 (1,16;3,07)	<0,00	1,17 (1,04;1,31)
Calidad y duración del sueño											
Duración de sueño nocturno [h]; DM [IC 95%]		-0,24 (-0,44;-0,05)	-0,51 (-0,73;-0,29)	<0,01	-0,22 (-0,44;-0,00)	-0,45 (-0,65;-0,25)	<0,01	-0,21 (-0,40;-0,01)	-0,56 (-0,77;-0,34)	<0,01	-0,12 (-0,17;-0,08)
Pobre calidad del sueño; OR [95%IC]	1,00	1,54 (0,98;2,43)	1,99 (1,44;2,74)	<0,01	1,64 (1,16;2,32)	2,18 (1,50;3,17)	<0,01	1,66 (1,12;2,45)	2,01 (1,42;2,83)	<0,01	1,22 (1,13;1,33)
Salud mental											
Estrés psicológico; DM [IC 95%]		-0,17(-0,56;0,21)	0,25 (-0,04;0,53)	0,12	-0,09 (-0,38;0,21)	0,43 (0,09;0,77)	0,04	-0,22 (-0,55;0,11)	0,38 (0,08;0,69)	0,04	0,10 (0,03;0,17)
Depresión; OR [IC 95%]	1,00	1,11 (0,55;2,24)	1,81(1,15;2,87)	<0,01	1,30 (0,77;2,20)	1,98 (1,20;3,27)	<0,01	1,28 (0,70;2,34)	1,82 (1,13;2,93)	0,01	1,16 (1,04;1,29)

* Los valores de P de tendencia se obtuvieron usando las variables categóricas como continuas.

† La puntuación media (DE) en la escala de dolor fue 1,4 (1,81). OR: odds ratio; RRR: razón de riesgo relativo; DM: diferencia media. PMCA: Patrón mediterráneo de consumo de alcohol. MEDAS: Mediterranean Adherence Diet Score; GHQ: General Health Questionnaire. Los modelos de regresiones logísticas utilizaron participantes sin dolor crónico como categoría de referencia.

Todos los modelos fueron ajustados por sexo, edad, nivel educativo (primaria o inferior, secundaria o Universidad), consumo de tabaco (nunca, exfumador, fumador activo), consumo de alcohol (nunca, exbebedor, bebedor moderado, bebedor excesivo), adherencia a la dieta mediterránea (puntuación MEDAS), ingesta calórica (kcal/día), índice de masa corporal (normopeso, sobrepeso, obeso), actividad física recreativa (METs-h/semana), tiempo viendo la televisión (h/semana), duración de sueño nocturno, pobre calidad de sueño, estrés psicológico (puntuación GHQ-12), presión arterial sistólica, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer y depresión.

Tabla 17. Asociación entre cambios de dolor y cambios en los factores de riesgo cardiovascular asociados al estilo de vida entre 2012 y 2015 en adultos mayores sin ECV en la valoración basal (n=1091).

	Sin dolor 2012: Sin dolor 2015: Sin dolor n=440	Dolor leve 2012: Puntuación dolor 1 2015: Puntuación dolor 0-1 n=47	Mejoría del dolor 2012: Puntuación dolor ≥ 2 2015: Puntuación dolor 0-1 n=196	Empeoramiento del dolor 2012: Puntuación dolor 0-1 2015: Puntuación dolor ≥ 2 n=185	Dolor mantenido 2012: Puntuación dolor ≥ 2 2015: Puntuación dolor ≥ 2 n=223
Cambios en los factores de estilo de vida (2012-2015)					
Tabaco; RRR [IC 95%]					
RRR para dejar de fumar (n=20) vs seguir fumando (n=76)	1,00	0,81 (0,12;5,30)	1,29 (0,30;5,54)	2,25 (0,52;9,69)	0,17 (0,02;1,99)
RRR para volver a fumar (n=15) vs seguir siendo exfumador (n=326)	1,00	-	0,74 (0,12;4,43)	1,28 (0,29;5,71)	1,46 (0,27;7,82)
Actividad física recreativa; DM [IC 95%]					
		-3,32 (-7,09;0,46)	0,55 (-1,56;2,68)	-0,60 (-2,74;1,55)	-3,64 (-5,85;-1,44)
Tiempo viendo la TV; DM [IC 95%]					
		-0,55 (-3,26;2,16)	0,71 (-0,81;2,23)	-0,22 (-1,76;1,32)	0,53 (-1,06;2,11)
Cambios en factores antropométricos (2012-2015)					
Obesidad general; RRR [IC 95%]					
RRR para obesidad incidente (n=22) vs no obeso (n=723)	1,00	1,02 (0,11;9,48)	1,36 (0,39;4,72)	1,66 (0,50;5,51)	1,00 (0,25;3,97)
RRR para revertir (n=74) vs mantener obesidad (n=272)	1,00	1,50 (0,36;6,35)	0,96 (0,45;2,04)	0,98 (0,45;2,11)	0,73 (0,34;1,57)
Cambios en la calidad y duración del sueño (2012-2015)					
Tiempo de sueño nocturno [h]; DM [IC 95%]					
		0,33 (-0,00;0,67)	-0,00 (-0,19;0,18)	0,04 (-0,15;0,23)	-0,14 (-0,33;0,05)
Mala calidad del sueño; RRR [IC 95%]					
RRR para mala calidad del sueño incidente (n=124) vs nunca haber tenido mala calidad del sueño (n=659)	1,00	0,69 (0,20;2,39)	1,00 (0,56;1,78)	0,94 (0,52;1,71)	1,77 (1,01;3,09)
RRR para dejar de tener mala calidad del sueño (n=123) vs mantenerla (n=184)	1,00	0,71 (0,20;2,53)	0,84 (0,42;1,70)	0,60 (0,28;1,25)	0,49 (0,26;0,95)
Cambios en la salud mental (2012-2015)					
Estrés psicológico (cambios en la puntuación GHQ-12); DM [IC 95%]					
		-0,15 (-0,74;0,44)	0,05 (-0,28;0,38)	0,13 (-0,20;0,47)	0,34 (0,00;0,69)
Depresión					
OR para depresión incidente (n=47) vs nunca deprimido (n=906)	1,00	1,10 (0,23;5,22)	0,57 (0,21;1,58)	1,15 (0,47;2,80)	0,89 (0,37;2,17)

OR: odds ratio; RRR: Razón de riesgo relativo; DM: diferencia media; IC: Intervalo de confianza; TV: Televisión; GHQ: General Health Questionnaire.

Todos los modelos fueron ajustados por la valoración basal (2012) de edad, sexo, nivel educativo (primaria o inferior, secundaria o universidad), consumo de alcohol (nunca, exbebedor, bebedor moderado o bebedor excesivo), adherencia al patrón de dieta mediterránea (puntuación MEDAS) e ingesta calórica (kcal/día), además de por los cambios (2012-2015) en el consumo de tabaco, índice de masa corporal (unidades), actividad física recreativa (METs-h/semana), tiempo viendo la televisión (h/semana), sueño nocturno, calidad del sueño, estrés psicológico (puntuación GHQ-12), presión arterial sistólica, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y depresión.

En la tabla 18 se muestra la asociación prospectiva entre cambios de dolor durante los tres primeros años de seguimiento y cambios en los factores de riesgo cardiovasculares a los cinco años de seguimiento. Tras ajustar por las modificaciones en los respectivos factores de riesgo cardiovascular durante el segundo periodo de tiempo, se observaron resultados similares para los que mantuvieron puntuaciones de dolor ≥ 2 . De nuevo, comparando con sujetos sin dolor en el primero periodo de seguimiento, éstos redujeron su actividad física recreativa [DM: 3,95 (IC 95%: -6,71; -1,17) METS-h/semana]; aumentaron su malestar psicológico [DM: 0,76 (0,34; 1,18) puntos en el GHQ-12]; mostraron un mayor riesgo de mala calidad del sueño [RRR: 2,60 (1,24; 5,45)] así como un menor riesgo de revertir la obesidad central [RRR: 0,37 (0,15; 0,92), resultados no mostrados en la tabla]. Además, los que mantenían un dolor estable también redujeron el índice MEDAS [DM: -0,40 (-0,83; -0,00)]. Los individuos cuyo dolor empeoró a los tres años de seguimiento redujeron su actividad física recreativa [DM: -2,91 (-5,58; -0,24) METs-h/semana] entre 2015 y 2017, frente a aquellos sin dolor.

La incidencia acumulada de ECV fue 4,2% en el primer periodo de seguimiento, y 7,7% en el segundo. En aquellos modelos en los que se ajustaron por confusores no modificables (sexo, edad y nivel educativo), cada incremento de 1 punto en la escala de dolor en 2012 se asoció con mayor riesgo (OR) de enfermedad cardiovascular en 2015 (OR 1,21; IC 95%: 1,03; 1,42) y en 2017 (OR 1,22; IC 95%: 1,01; 1,46) (tabla 19). Estos resultados no se modificaron tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular basales o cambios en los mismos durante el seguimiento; ello sugiere que la asociación entre dolor crónico y ECV podría no ser explicada por dichos factores.

Tabla 18. Asociación entre cambios de dolor (2012 y 2015) y cambios en los factores de riesgo cardiovascular asociados al estilo de vida entre 2012 y 2017 en adultos mayores sin historia de enfermedad cardiovascular (n=687).

	Sin dolor 2012: Sin dolor 2015: Sin dolor n=272	Dolor leve 2012: Puntuación dolor 1 2015: Puntuación dolor 0-1 n=37	Mejoría del dolor 2012: Puntuación dolor ≥ 2 2015: Puntuación dolor 0-1 n=127	Empeoramiento del dolor 2012: Puntuación dolor 0-1 2015: Puntuación dolor ≥ 2 n=117	Dolor mantenido 2012: Puntuación dolor ≥ 2 2015: Puntuación dolor ≥ 2 n=134
Cambios en los factores de estilo de vida (2012-2017)					
Tabaco; RRR [95%CI]					
RRR para dejar de fumar (n=21) vs seguir fumando (n=35)	1,00	0,81 (0,10;6,63)	1,29 (0,22;7,64)	3,78 (0,65;22,1)	1,60 (0,24;10,7)
RRR para volver a fumar (n=7) vs seguir siendo exfumador (n=11)	1,00	-	-	0,40 (0,02;7,39)	1,38 (0,08;22,9)
Consumo de alcohol					
RRR para dejar de beber (n=57) vs seguir bebiendo moderadamente (n=336)	1,00	0,47 (0,06;3,92)	2,45 (1,06;5,66)	2,56 (1,10; 5,96)	2,65 (1,10;6,41)
RRR para aumento de bebedor moderado a excesivo (n=23) vs seguir bebiendo moderadamente (n=336)	1,00	0,63 (0,06;6,64)	0,98 (0,18; 5,32)	2,13 (0,61;7,40)	2,80 (0,70;11,28)
RRR para disminuir de bebedor excesivo a bebedor moderado (n=34) vs seguir bebiendo excesivamente (n=12)	1,00	-	1,00 (0,11; 8,96)	-	2,62 (0,28;24,4)
OR para volver a beber (n=34) vs seguir siendo exbebedor (n=72)	1,00	3,94 (0,42;36,91)	2,70 (0,78; 9,35)	3,37 (0,88;12,91)	2,06 (0,55;7,67)
Puntuación MEDAS; DM [IC 95%]					
Actividad física recreativa; DM [IC 95%]					
Tiempo viendo la TV; DM [IC 95%]					
Cambios en factores antropométricos (2012-2017)					
Obesidad general; RRR [IC 95%]					
RRR para obesidad incidente (n=24) vs no obeso (n=449)	1,00	0,95 (0,11; 8,32)	0,42 (0,09; 2,03)	0,83 (0,22; 3,16)	2,04 (0,65; 6,39)
RRR para revertir (n=53) vs mantener obesidad (n=161)	1,00	0,30 (0,03; 2,63)	0,27 (0,08; 0,88)	0,54 (0,21; 1,32)	1,08 (0,45; 2,58)
Cambios en la calidad y duración del sueño (2012-2017)					
Tiempo de sueño nocturno [h]; DM [IC 95%]					
Mala calidad del sueño; RRR [IC 95%]					
RRR para mala calidad del sueño incidente (n=76) vs nunca haber tenido mala calidad del sueño (n=414)	1,00	0,58 (0,12; 2,71)	0,90 (0,42; 1,96)	1,30 (0,3; 2,68)	2,60 (1,24; 5,45)

RRR para dejar de tener mala calidad del sueño (n=72) vs mantenerla (n=125)	1,00	3,32 (0,76; 14,5)	1,49 (0,59; 3,74)	2,30 (0,89; 5,91)	0,50 (0,20; 1,23)
Cambios en la salud mental (2012-2017)					
Estrés psicológico (cambios en la puntuación GHQ-12); DM [IC 95%]		0,15 (-0,48; 0,78)	-0,06 (-0,45; 0,33)	0,10 (-0,30; 0,49)	0,76 (0,34; 1,18)
Depresión					
OR para depresión incidente (n=36) vs nunca deprimido (n=572)	1,00	0,81 (0,10;6,63)	1,29 (0,22;7,64)	3,78 (0,65;22,1)	1,60 (0,24;10,7)

OR: odds ratio; RRR: Razón de riesgo relativo; DM: diferencia media; C: Intervalo de confianza; TV: Televisión; GHQ: General Health Questionnaire.

Todos los modelos fueron ajustados por edad, sexo y nivel educativo (primaria o inferior, secundaria o universidad), además de por los cambios (2012-2017) en el consumo de tabaco, consumo de alcohol, patrones de adherencia a la dieta mediterránea (puntuación MEDAS), ingesta calórica (kcal/día), índice de masa corporal (unidades), actividad física recreativa (METs-h/semana), tiempo viendo la televisión (h/semana), duración de sueño nocturno, calidad del sueño, estrés psicológico (puntuación GHQ-12), presión arterial sistólica, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y depresión.

Tabla 19. Asociación entre las características de dolor en 2012 y la incidencia de enfermedad cardiovascular hasta 2015 o 2017.

	Sin dolor	Frecuencia del dolor		P*	Intensidad del dolor		P*	Experiencia del dolor		P*	Número de localizaciones dolorosas		P*	Escala de dolor†
		< 2 veces/semana	≥2 veces/semana		Leve/moderado	Severo		No mala	Mala		1-2	>2		
		OR (IC 95%)	OR (IC 95%)		OR (IC 95%)	OR (IC 95%)		OR (IC 95%)	OR (IC 95%)		OR (IC 95%)	OR (IC 95%)		OR (IC 95%)
ECV 2015	n=625	n=123	n=343		n=261	n=205		n=180	n=286		n=248	n=218		
‡Modelo 1	1,00	1,65 [0,64;4,22]	2,08 [1,08;4,00]	0,03	1,69 [0,82;3,49]	2,33 [1,12;4,88]	0,02	1,55 [0,66;3,64]	2,22 [1,13;4,37]	0,02	1,92 [0,94;3,90]	2,01 [0,94;4,28]	0,05	1,21 [1,03;1,42]
§Modelo 2	1,00	1,37 [0,52;3,66]	2,03 [1,00;4,12]	0,05	1,55 [0,73;3,30]	2,29 [1,02;5,17]	0,04	1,37 [0,57;3,31]	2,20 [1,05;4,62]	0,04	1,79 [0,85;3,78]	1,84 [0,81;4,19]	0,11	1,21 [1,01;1,45]
ECV 2017	n=394	n=76	n=217		n=172	n=121		n=119	n=174		n=161	n=132		
‡Modelo 1	1,00	2,65 [1,03;6,80]	2,04 [0,95;4,38]	0,06	1,83 [0,81; 4,12]	2,89 [1,23;6,78]	0,01	1,95 [0,79;4,81]	2,40 [1,09;5,27]	0,03	2,36 [1,09;5,13]	1,99 [0,81;4,89]	0,07	1,22 [1,01;1,46]
Modelo 2	1,00	2,91 [1,11;7,64]	1,71 [0,77;3,84]	0,15	1,64 [0,71; 3,77]	2,85 [1,16;7,03]	0,02	1,86 [0,74;4,65]	2,17 [0,95;4,91]	0,06	2,28 [1,03;5,03]	1,67 [0,65;4,33]	0,16	1,18 [0,98;1,44]

ECV: Enfermedad cardiovascular. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. * La puntuación media (DE) en la escala del dolor en 2015 y 2017 fue, respectivamente, 1,40 (1,81) y 1,36 (1,78). † Los valores de la p de tendencia se obtuvieron considerando las variables categóricas como continuas. ‡Modelo 1 para ECV en 2015 y 2017 fue ajustado por la edad basal, sexo y nivel educativo (primaria o inferior, secundaria o universidad). §El modelo 2 para ECV en 2015 fue ajustado por la edad basal, sexo, nivel educativo (primaria o inferior, secundaria o universidad), consumo de alcohol (nunca, exbebedor, bebedor moderado, bebedor excesivo), adherencia a la dieta mediterránea (índice MEDAS) e ingesta calórica en la valoración basal (Kcal/día), así como cambios entre 2012 y 2015 en el consumo de tabaco, IMC, actividad física recreativa (METs-h/semana), tiempo viendo la televisión (h/semana), tiempo sueño nocturno, calidad del sueño, estrés psicológico (escala GHQ-12), presión arterial sistólica, diabetes y otras enfermedades crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer y depresión). ||El modelo 2 para ECV en 2017 fue ajustado por la edad basal, sexo, nivel educativo (primaria o inferior, secundaria o universidad), así como cambios entre 2012 y 2017 en el consumo de tabaco, consumo de alcohol (nunca, exbebedor, bebedor moderado, bebedor excesivo), adherencia a la dieta mediterránea (índice MEDAS), ingesta calórica (kcal/día), Índice de Masa Corporal, actividad física recreativa (METs-h/semana), tiempo viendo la televisión (h/semana), tiempo sueño nocturno, calidad del sueño, estrés psicológico (escala GHQ-12), presión arterial sistólica, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y depresión.

5. DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

5.1 Factores asociados al dolor crónico y su distribución en hombres y mujeres

En este estudio de base poblacional en personas mayores de España se observó un mayor riesgo de dolor severo en mujeres que en hombres, debido en parte a una mayor frecuencia de enfermedad osteomuscular y una peor situación funcional en las mujeres. Otros factores contribuyentes fueron tener una peor salud mental (mayor estrés psicológico, principalmente) y una menor actividad física en las mujeres.

Nuestros resultados son consistentes con la literatura previa en la que se documenta un mayor riesgo de dolor en las mujeres ancianas que en los hombres (7, 8, 15, 27). Sin embargo, dicho exceso de riesgo se vio limitado a las formas de dolor más severo, incluyendo mayor número de localizaciones dolorosas y gran impacto en las actividades de la vida diaria. Esto podría deberse a que, comparadas con los hombres, las mujeres experimentan un mayor sufrimiento con el dolor, presentan un mayor número de comorbilidades asociadas al dolor y son más propensas a desarrollar discapacidad con el mismo nivel de dolor (60).

Los resultados de nuestro estudio sobre factores de riesgo de dolor coinciden, en su gran mayoría, con las investigaciones previas. Varios estudios también han descrito que la baja actividad física (86-88), el exceso de peso (89, 90), la mala calidad del sueño (91), las enfermedades crónicas [enfermedad osteomuscular (92-94), ECV (92), enfermedad pulmonar crónica (95, 96), diabetes (97, 98), ansiedad y depresión (92, 99)], y el deterioro funcional (100) están asociados con mayor riesgo de dolor. Todos estos hábitos de vida, enfermedades y menor capacidad funcional muestran una relación bidireccional, pudiendo formar parte del mismo mecanismo fisiopatológico. Por ejemplo, la baja actividad física puede condicionar un aumento de peso, incrementando ambos el riesgo de determinadas enfermedades crónicas o la alteración del ritmo sueño/vigilia afectando a la calidad del sueño, y viceversa. Además, la baja actividad física y el exceso de peso pueden desencadenar un deterioro funcional, normalmente mediado por enfermedades crónicas. Finalmente, la ansiedad y la depresión coexisten con frecuencia, pudiendo agravar muchas de estas condiciones físicas. De hecho, la comorbilidad es un potente factor de riesgo de dolor (92), y el dolor en una localización aumenta el riesgo de dolor en otras localizaciones (63, 92, 101).

La distribución de factores de riesgo del dolor en mujeres y hombres en nuestro estudio es similar a la de la población general de adultos mayores en España. En la Encuesta Nacional de Salud del año 2017, realizada en una muestra representativa de la población española no institucionalizada, en las mujeres ancianas también se observó menor actividad física recreativa, menor frecuencia de exceso de peso, mayor estrés psicológico y mayor prevalencia de enfermedad osteomuscular, depresión, y limitación en la movilidad y en las AIVD que en hombres de la misma edad (102), lo que sugiere que los resultados de esta tesis pueden extrapolarse a la población anciana española. En los países más desarrollados, la distribución por sexo de las variables mencionadas coincide con la de nuestro estudio, aunque la importancia relativa de cada mediador puede variar según la diferencia entre sexos y su prevalencia en cada país.

Desconocemos la existencia de estudios previos que hayan analizado íntegramente tantos potenciales mediadores de las diferencias del riesgo de dolor entre mujeres y hombres. Nuestro estudio amplía el conocimiento en este campo demostrando que ciertos hábitos de vida (por ejemplo, una baja actividad física recreativa) y ciertas condiciones que coexisten frecuentemente (enfermedad osteomuscular, estrés psicológico, depresión, pobre calidad del sueño y deterioro funcional) pueden explicar parte del exceso de riesgo de dolor severo en las mujeres. Además, nuestros resultados son clínicamente relevantes porque sugieren que incrementar la actividad física (tanto la recreativa como la realizada en casa) puede disminuir el riesgo de dolor en mujeres ancianas y, por tanto, reducir dicha diferencia entre sexos. De hecho, hay evidencia de que la actividad física puede reducir el inicio de la aparición de dolor y su intensidad, mejorar la calidad del sueño y el estado de ánimo, y disminuir el riesgo de enfermedades crónicas y de deterioro funcional (85-88, 103). No obstante, se deberían de realizar más investigaciones para confirmar nuestros resultados en otras poblaciones, así como evaluar la efectividad de intervenciones clínicas centradas en la mujer para promover la actividad física y, con ello, reducir la carga en términos de mala salud debida al dolor.

5.2 Asociación entre dolor crónico y riesgo de fragilidad

En este estudio prospectivo de personas mayores no institucionalizadas en España, la frecuencia, intensidad y localización del dolor se asociaron con un mayor riesgo de fragilidad, así como de la mayoría de sus componentes. Dicha relación se debe en parte a la mayor morbilidad asociada al dolor.

Nuestros resultados coinciden con los de estudios previos. El primero, realizado en 2.736 hombres de 40 a 79 años en el *European Male Ageing Study*, demostró la asociación entre dolor crónico generalizado y el aumento de riesgo de fragilidad, así como el empeoramiento de ésta, medido con el IF (45). Los mismos autores, utilizando los datos del estudio ELSA, reportaron que en hombres y mujeres ≥ 49 años, el dolor moderado y severo se asociaba con un mayor riesgo y severidad de fragilidad, también según el IF (14). Un tercer estudio, en 1775 mujeres y hombres mayores con artrosis seguidos durante 4,4 años (*Progetto Veneto Anziani*), observó una relación directamente proporcional entre artralgias en las extremidades inferiores y la fragilidad, valorada con el fenotipo de Fried (16). Por último, entre los 3.053 participantes estadounidenses (mujeres y hombres no frágiles con edades comprendidas entre los 45 y 79 años) de la *Osteoarthritis Initiative*, la gonalgia (principalmente la bilateral), se asociaba a un incremento del riesgo de prefragilidad y fragilidad a los seis años de seguimiento (17).

Nuestro estudio es único al demostrar que cada característica principal del dolor presenta, de manera independiente, una asociación con la fragilidad; incluso el dolor esporádico (de suficiente intensidad) y el dolor de intensidad leve están relacionados con un riesgo de fragilidad aumentado. Alrededor del 13% de los participantes en nuestro estudio tenía dolor esporádico, 82,9% habían precisado atención médica para manejar el dolor y en el 75% de ellos se prescribió tratamiento analgésico; los valores correspondientes para sujetos con dolor leve fueron 16,5, 79,1 y 76,9%. Por tanto, hay algunas necesidades no atendidas en el tratamiento de las formas menos severas de dolor, y ello podría aumentar el riesgo de fragilidad y sus efectos adversos. Nuestro estudio también es único al demostrar que el dolor severo se asocia con la fragilidad, valorada tanto por criterios fenotípicos como por el IF. Ya que los criterios de Fried y muchos de los dominios del IF no están relacionados entre sí, la consistencia de los resultados sugiere que hay diferentes mecanismos ligados al dolor y la

fragilidad. Dada la naturaleza multidimensional del dolor, éste puede afectar a diversos sistemas biológicos y reducir tanto la reserva fisiológica como la capacidad de homeostasis tras la exposición a un factor estresor menor, siendo esto lo que caracteriza a la fragilidad (42).

La morbilidad crónica explicó parte de la asociación existente entre el dolor y la fragilidad valorada con los criterios de Fried. Otros estudios prospectivos han encontrado que el dolor lumbar osteoarticular así como el dolor de rodilla predicen el fenotipo de fragilidad (16,17). Además, en un estudio transversal en adultos mayores en China, la asociación del dolor con la fragilidad fue parcialmente mediada por la existencia de depresión, jugando ésta y el dolor una interacción adicional en la presencia de fragilidad (44).

Por último, algunos estudios previos han descrito que el dolor se asocia con discapacidad (20), peor calidad de vida (46) y deterioro cognitivo (21). Estos resultados son consistentes con los nuestros ya que estas variables se corresponden con múltiples dominios del IF.

Los resultados sobre este segundo objetivo de mi tesis tienen gran relevancia clínica, ya que muestran algunas necesidades terapéuticas no cubiertas en las formas más leves de dolor, lo que podría favorecer un aumento del riesgo de fragilidad. En el futuro se debe investigar si un manejo efectivo del dolor, especialmente en el contexto de enfermedades crónicas, puede reducir dicho riesgo.

5.3 Asociación entre dolor crónico, factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular

En la cohorte Seniors-ENRICA-1, el dolor crónico basal (incluyendo el número de localizaciones dolorosas) se asoció con un aumento de la frecuencia de consumo de tabaco, la obesidad, las alteraciones del sueño y la depresión. Además, mantener un dolor moderado o severo a lo largo del tiempo se asoció con una menor actividad física recreativa, una peor calidad del sueño, una peor salud mental y una peor calidad de la dieta, tanto a corto como medio plazo. Sin embargo, nuestros resultados sugirieron que todos estos factores pudieran

no ser los principales responsables del aumento de riesgo de ECV observado en los adultos mayores con dolor crónico.

La relación transversal entre dolor crónico, estilos de vida y factores psicológicos ya se ha descrito en la literatura. Por ejemplo, se ha demostrado que, tanto el dolor crónico localizado (104) como el generalizado (105), se asocia con varios trastornos psicológicos, como la depresión, ansiedad y el insomnio. Por otro lado, el tabaco y la obesidad son factores de riesgo frecuentemente presentes en individuos con dolor crónico (106-108). Además, en sentido contrario, algunos de los estilos de vida estudiados son conocidos factores de riesgo de dolor crónico (109-111), estando ligado el dolor crónico a un aumento del riesgo de ansiedad o depresión (112). Sin embargo, si mantener un grado de dolor en el tiempo puede promover cambios en esos factores de riesgo es algo que todavía no se conoce muy bien. En este sentido, nuestros resultados sugieren que el dolor crónico puede empeorar alguno de estos factores, por ejemplo, reducir la actividad física recreativa, mantener el mismo grado de obesidad o disminuir la calidad de la dieta. Dado que estos factores son, a su vez, factores de riesgo para desarrollar dolor, pueden contribuir a perpetuar el círculo vicioso del dolor, manteniendo el dolor crónico a lo largo del tiempo (108, 109, 113, 114).

Los estudios longitudinales de dolor crónico raramente han proporcionado información sobre los mecanismos de la asociación con la ECV. Solo hemos encontrado un estudio de cohortes con 1484 mujeres australianas no institucionalizadas (70 a 85 años) que ha examinado sistemáticamente la influencia de los estilos de vida sobre la incidencia de eventos cardiovasculares en personas con dolor. En línea con lo observado en nuestro estudio, los autores refieren que la presencia diaria de dolor de espalda aumentaba el riesgo de ECV a cinco años, independientemente de si previamente fumaban, realizaban actividad física o del IMC (115).

Los resultados sobre la mortalidad por ECV son inconsistentes. Algunos estudios muestran que el exceso de mortalidad en sujetos con dolor crónico no está mediado por factores de estilo de vida (116), mientras que otros sugieren que son éstos los principales responsables de esta asociación (117). Por otro lado, también se desconoce el papel de los estresores mentales (105). En línea con nuestros hallazgos, un estudio prospectivo durante tres años con 2606 individuos reclutados por médicos de atención primaria en el Reino Unido

mostró que el estrés psicológico no explicaba la relación entre el dolor localizado o generalizado y riesgo de ECV (118). En la misma línea, en un estudio de seguimiento a 17 años con 2478 mujeres de 20 a 50 años en Noruega, la asociación entre el dolor crónico localizado o generalizado y la mortalidad por ECV no se modificó tras ajustar por alteraciones del sueño, ansiedad o nerviosismo (119). No obstante, otros estudios sobre la mortalidad cardiovascular han sugerido que los factores psicológicos pudieran ser mediadores importantes en dicha relación (117).

Algunos autores han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos de la relación independiente entre dolor crónico y ECV, que incluyen procesos de inflamación sistémica (120), alteraciones microvasculares (121, 122), una activación crónica inadecuada del sistema nervioso simpático (59) o una predisposición genética a ambas patologías (58). Además, los fármacos prescritos normalmente para el tratamiento del dolor, como los antiinflamatorios no esteroideos (123), pueden agravar una alteración cardiovascular preexistente. Es importante destacar el potencial efecto de determinantes sociales de salud en la relación entre dolor crónico y enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, el dolor crónico se ha asociado con la soledad y con la percepción de un insuficiente soporte social en las personas mayores (124, 125), los cuales son conocidos factores de riesgo de ECV (126).

Nuestros hallazgos aportan información adicional sobre el incremento en la incidencia de los factores de riesgo cardiovasculares que produce el dolor crónico, reforzando la necesidad de promover un estilo de vida saludable en las personas mayores con dolor mantenido en el tiempo. Se deberían realizar futuros estudios de mediación que evalúen si todos estos factores median en el incremento del riesgo de ECV observado en los ancianos con dolor crónico.

5.4 Fortalezas y limitaciones

Nuestro estudio tiene varias fortalezas y limitaciones. Entre las primeras, se encuentra su diseño prospectivo y poblacional, así como el largo periodo de seguimiento y la consideración de numerosos estilos de vida y variables clínicas que pueden haber contribuido a la asociación entre dolor crónico y la ECV. No obstante, el hecho de que para el objetivo 2

de esta tesis (asociación entre dolor crónico y riesgo de desarrollar fragilidad) se realizara solo un seguimiento de tres años, impide excluir totalmente cierta causalidad inversa (19). Sin embargo, que el dolor predijera baja actividad física en los sujetos sin dicho criterio en la valoración basal y que el dolor aumentara la puntuación en todos los componentes del IF después de ajustar por el IF basal, sugiere que la causalidad inversa no explica completamente las asociaciones estudiadas. Por otra parte, tanto los factores de riesgo de dolor identificados como su distribución por sexos fueron consistentes con la literatura previa, proporcionando credibilidad a nuestros resultados.

En cuanto a las limitaciones, quizá la más importante sea que el cuestionario de dolor utilizado no ha sido validado y no se recogió información sobre el tipo de dolor (por ejemplo, dolor neuropático, nociceptivo) ni sobre su etiología. No obstante, hemos usado ítems similares a los utilizados en otros cuestionarios y la distribución de las diferentes categorías de dolor según el nivel sociodemográfico, estilos de vida y enfermedades crónicas fue consistente con la literatura (4, 7, 8, 49, 127, 128).

Otra limitación a destacar sería la ausencia de datos de muchos mediadores biológicos, incluyendo factores genéticos y *ómicos* así como el estado hormonal. Como consecuencia, no pudimos evaluar su contribución a las diferencias en el riesgo de dolor entre ambos sexos ni a su posible interacción con los factores estudiados (hábitos de vida, factores psicosociales y clínicos).

Cabe mencionar que algunos de nuestros resultados podrían verse limitados debido al pequeño tamaño muestral como, por ejemplo, la asociación de los cambios de dolor con los cambios en factores de riesgo cardiovasculares durante 5 años de seguimiento. Además, debido al hecho de que solo hubiera un pequeño número de casos de fragilidad (especialmente según los criterios de Fried) en algunas categorías de dolor, condujo a IC relativamente amplios en los estimadores de asociación.

Por último, la morbilidad fue autorreportada lo que podría infraestimar su prevalencia, principalmente en las formas más leves. Sin embargo, la mitad de los participantes en el estudio acudía al médico de atención primaria al menos una vez al mes (60, 61), lo que disminuye la posibilidad de infradiagnóstico de ciertas enfermedades.

6. CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

1. Las mujeres de edad avanzada tienen mayor riesgo de dolor severo que los hombres. Este exceso de riesgo se produce por una mayor frecuencia e intensidad del dolor, así como del número de sus localizaciones. El exceso de riesgo de dolor se debe en parte a una mayor frecuencia de enfermedad osteomuscular y una peor situación funcional en las mujeres. Otros factores contribuyentes fueron una peor salud mental, en especial un mayor malestar psicológico, y una menor actividad física, en las mujeres. Estos hallazgos son clínicamente relevantes porque sugieren que incrementar la actividad física recreativa y en el hogar podría disminuir el riesgo de dolor en las mujeres ancianas y, por tanto, disminuir dicha diferencia entre sexos.
2. En personas mayores no institucionalizadas en España, la frecuencia, intensidad y localización del dolor se asociaron con un mayor riesgo de fragilidad y de la mayoría de sus componentes. Estos resultados son relevantes porque el 13% de los participantes en nuestro estudio tenía dolor esporádico, 83% habían precisado atención médica para el dolor y, solo en el 75% de ellos se prescribió tratamiento analgésico; los valores correspondientes para sujetos con dolor leve fueron 17, 79, y 77%. Por tanto, hay numerosas necesidades no atendidas en el tratamiento de las formas menos severas de dolor, lo cual podría aumentar el riesgo de fragilidad y sus efectos adversos. En el futuro se debe investigar si un manejo efectivo del dolor, especialmente en el contexto de enfermedades crónicas, puede reducir dicho riesgo.
3. En adultos mayores no institucionalizados en España, el dolor crónico basal se asoció con mayor frecuencia de consumo de tabaco, obesidad, alteraciones del sueño y depresión; además, mantener un dolor moderado o severo a lo largo del tiempo se asoció con menor actividad física recreativa, peor calidad del sueño, peor salud mental y menor calidad de la dieta, tanto a corto como medio plazo. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que estos factores pudieran no ser los principales responsables del aumento de riesgo de ECV observado en los adultos mayores con

dolor crónico. En cualquier caso, ya que este estudio muestra el incremento en la incidencia de los factores de riesgo cardiovasculares asociados al dolor crónico, reforzando la necesidad de promover un estilo de vida saludable en las personas mayores con dolor persistente.

7. BIBLIOGRAFÍA

7 BIBLIOGRAFÍA

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
2. Salomon JA, Wang H, Freeman MK, Vos T, Flaxman AD, Lopez AD, et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2144-62.
3. Murray CL, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990e2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197e2223.
4. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-287.
5. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research. *Mil Med* 2016;181(5):397-399. Doi:10.7205/MILMED-D-16-00012
6. Dueñas M, Salazar A, Ojeda B, et al. A nationwide study of chronic pain prevalence in the general Spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain Med*. 2015;16:811–822.
7. Miró J, Paredes S, Rull M, Queral R, Miralles R, Nieto R, Huguet A, Baos J. et al. Pain in older adults: a prevalence study in the Mediterranean region of Catalonia. *Eur J Pain*. 2007;11:83-92.

8. Gálvez-Barrón C, Narvaiza L, Dapena MD, Macho O, Rodríguez-Molinero A. Prevalence and treatment of pain in non-institutionalized very old population: transversal study at national level. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28:347-53.
9. Calvó-Perxas L, Vilalta-Franch J, Turró-Garriga O, López-Pousa S, Garre-Olmo J. Gender differences in depression and pain: a two year follow-up study of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. *J Affect Disord.* 2016;193:157-164.
10. Grol-Prokopczyk, H. Sociodemographic disparities in chronic pain, based on 12-year longitudinal data. *Pain,* 2017;158:313–322.
11. Zimmer Z. Persistent, Consistent, and Extensive: The Trend of Increasing Pain Prevalence in Older Americans. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2018, Vol. 00, No. 00, 1–12. doi:10.1093/geronb/gbx162
12. Harkness, E. F., Macfarlane, G. J., Silman, A. J., & McBeth, J. Is musculoskeletal pain more common now than 40 years ago? Two population-based cross-sectional studies. *Rheumatology* 2005;44:890–895. doi:10.1093/rheumatology/keh599
13. Ahacic, K., Kreholt, I. Prevalence of musculoskeletal pain in the general Swedish population from 1968 to 2002: Age, period, and cohort patterns. *Pain* 2010;151:206–214. doi:10.1016/j.pain.2010.07.011
14. Wade KF, Marshall A, Vanhoutte B, Wu FC, O'Neill TW, Lee DM. Does Pain Predict Frailty in Older Men and Women? Findings From the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72:403-409.
15. Stubbs B, Binnekade TT, Soundy A, Schofield P, Huijnen IP, Eggermont LH. Are older adults with chronic musculoskeletal pain less active than older adults without pain? A systematic review and meta-analysis. *Pain Med.* 2013;14:1316-31
16. Veronese N, Maggi S, Trevisan C, Noale M, De Rui M, Bolzetta F, Zambon S, Musacchio E, Sartori L, Perissinotto E, Stubbs B, Crepaldi G, Manzato E, Sergi

- G.et al. Pain Increases the Risk of Developing Frailty in Older Adults with Osteoarthritis. *Pain Med.* 2017;18:414-47.
17. Bindawas SM, Vennu V, Stubbs B. Longitudinal Relationship Between Knee Pain Status and Incident Frailty: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Pain Med.* 2018 19(11):2146-2153. doi: 10.1093/pm/pnx296
 18. Leveille SG, Jones RN, Kiely DK, Hausdorff JM, Shmerling RH, Guralnik JM, Kiel DP, Lipsitz LA, Bean JF. Chronic musculoskeletal pain and the occurrence of falls in an older population. *JAMA.* 2009;302:2214-21.
 19. Stubbs B, Schofield P, Binnekade T, Patchay S, Sepehry A, Eggermont L. Pain is associated with recurrent falls in community-dwelling older adults: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Pain Med.* 2014;15:1115-28.
 20. Andrews JS, Cenzer IS, Yelin E, Covinsky KE. Pain as a risk factor for disability or death. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:583-9.
 21. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol.* 2011;93:385-404.
 22. Stamm TA, Pieber K, Crevenna R, Dorner TE. Impairment in the activities of daily living in older adults with and without osteoporosis, osteoarthritis and chronic back pain: a secondary analysis of population-based health survey data. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:139.
 23. Azevedo L, Costa-Pereira A, Mendonca L, Dias C, Castro-Lopes J. Epidemiology of chronic pain: a population based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *J Pain.* 2012;13:773–783.
 24. Hermesen LAH, Leone SS, Smalbrugge M, Dekker J, van der Horst HE. Frequency, severity and determinants of functional limitations in older adults with joint pain and comorbidity: results of a cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;59:98–106.

25. Fayaz A, Ayis S, Panesar S et al. Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Pain* 2016;13:76-90
26. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing* 2014; 0:1-6
27. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya, C, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults-United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:1001–1006. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2>
28. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, Gold MS, Holdcroft A, Lautenbacher S, Mayer EA, Mogil JS, Murphy AZ, Traub RJ; Consensus Working Group of the Sex, Gender, and Pain SIG of the IASP. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*. 2007;132 Suppl 1:S26-45.
29. Buchbinder R, van Tulder M, Öberg B, Costa LM, Woolf A, Schoene M, Croft P; Lancet Low Back Pain Series Working Group. Low back pain: a call for action. *Lancet*. 2018; 391:2384-8.
30. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Compare. 2016. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Acceso: 25 de octubre de 2018.
31. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JW, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156:1003-7.
32. Mills S, Torrance N, Smith BH. Identification and Management of Chronic Pain in Primary Care: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18:22.

33. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age and Ageing* 1997;26:315-318.
34. Morley JE, Vellas B, van Kan GA et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:392-397.
35. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:62-67.
36. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
37. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013; 381:752-762.
38. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:1487-1492.
39. Lohman MC, Whiteman KL, Greenberg RL, Bruce ML. Incorporating Persistent Pain in Phenotypic Frailty Measurement and Prediction of Adverse Health Outcomes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72:216-222.
40. Blyth FM, Rochat S, Cumming RG et al. Pain, frailty and comorbidity on older men: the CHAMP study. *Pain.* 2008;140:224-230.
41. Coyle PC, Sions JM, Velasco T, Hicks GE. Older Adults with Chronic Low Back Pain: A Clinical Population Vulnerable to Frailty? *J Frailty Aging.* 2015;4:188-190.
42. Shega JW, Dale W, Andrew M, Paice J, Rockwood K, Weiner DK. Persistent pain and frailty: a case for homeostenosis. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:113-117.

43. Coelho T, Paúl C, Gobbens RJJ, Fernandes L. Multidimensional Frailty and Pain in Community Dwelling Elderly. *Pain Med.* 2017;18:693-670.
44. Tian X, Wang C, Qiao X et al. The association between pain and frailty among Chinese community-dwelling older adults: depression as a mediator and its interaction with pain. *Pain.* 2018;159(2):306-313. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001105.
45. Wade KF, Lee DM, McBeth J et al. Chronic widespread pain is associated with worsening frailty in European men. *Age Ageing.* 2016;45:268-274.
46. Stubbs B, Schofield P, Patchay S. Mobility Limitations and Fall-Related Factors Contribute to the Reduced Health-Related Quality of Life in Older Adults With Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Pract.* 2016;16:80-89.
47. Cimas M, Ayala A, Sanz B, et al. Chronic musculoskeletal pain in European older adults: Cross-national and gender differences. *Eur J Pain.* 2018;22(2):333-45.
48. Saraiva MD, Suzuki GS, Lin SM, et al. Persistent pain is a risk factor for frailty: a systematic review and meta-analysis from prospective longitudinal studies. *Age Ageing.* 2018;47(6):785-93
49. Rodríguez-Sánchez I, García-Esquinas E, Mesas AE, et al. Frequency, intensity and localization of pain as risk factors for frailty in older adults. *Age Ageing.* 2019;48(1):74-80.
50. Thakral M, Shi L, Foust JB, et al. Persistent Pain Quality as a Novel Approach to Assessing Risk for Disability in Community-Dwelling Elders With Chronic Pain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(5):733-41.
51. Sugai K, Michikawa T, Takebayashi T, Nishiwaki Y. Knee pain and future decline in higher-level functional competence in community-dwelling older Japanese: the Kurabuchi cohort study. *Age Ageing.* 2020; 2020 afaa024. doi: 10.1093/ageing/afaa024
52. Eggermont LHP, Leveille SG, Shi L, et al. Pain characteristics associated with the onset of disability in older adults: the maintenance of balance, independent living,

- intellect, and zest in the Elderly Boston Study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(6):1007-16.
53. van der Leeuw G, Eggermont LHP, Shi L, et al. Pain and Cognitive Function Among Older Adults Living in the Community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(3):398-405.
 54. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2433-45.
 55. Goodson NJ, Smith BH, Hocking LJ, et al. Cardiovascular risk factors associated with the metabolic syndrome are more prevalent in people reporting chronic pain: results from a cross-sectional general population study. *Pain*. 2013;154(9):1595-602.
 56. Oliveira CB, Maher CG, Franco MR, et al. Co-occurrence of Chronic Musculoskeletal Pain and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review with Meta-analysis. *Pain Med*. 2019; Oct 7;pnz217.
 57. Hecke O van, Hocking LJ, Torrance N, et al. Chronic pain, depression and cardiovascular disease linked through a shared genetic predisposition: Analysis of a family-based cohort and twin study. *PLOS ONE*. 2017;12(2):e0170653.
 58. Bruehl S, Olsen RB, Tronstad C, et al. Chronic pain-related changes in cardiovascular regulation and impact on comorbid hypertension in a general population: the Tromsø study. *Pain*. 2018;159(1):119-27.
 59. Malfliet A, Coppieters I, Van Wilgen P, et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain*. 2017;21(5):769-86.
 60. Hernández-Aceituno A, Pérez-Tasigchana RF, Guallar-Castillón P1, López-García E, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Combined Healthy Behaviors and Healthcare Services Use in Older Adults. *Am J Prev Med*. 2017;53:872-881.
 61. García-Esquinas E, Andrade E, Martínez-Gómez D, Caballero FF, López-García E, Rodríguez-Artalejo F. Television viewing time as a risk factor for frailty and

functional limitations in older adults: results from 2 European prospective cohorts. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017 Apr 26;14(1):54

62. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, et al. [Rationale and methods of the study on nutrition and cardiovascular risk in Spain (ENRICA)]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(10):876-82.
63. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, Hoy D, Karppinen J, Pransky G, Sieper J, Smeets RJ, Underwood M; Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391:2356-67.
64. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008 Sep 30;8:24.
65. García-García FJ, Carcaillon L, Fernandez-Tresguerres J et al. A new operational definition of frailty: the Frailty Trait Scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:371.e7-371.e13.
66. Escribano-Aparicio M, Pérez-Dively M, García-García F, Pérez-Martín A, Romero L, Ferrer G, et al. Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1999;34:319-26.
67. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol*. 1966; 21:556–9.
68. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179-86.
69. Pols MA, Peeters PH, Ocké MC, et al. Estimation of reproducibility and relative validity of the questions included in the EPIC Physical Activity Questionnaire. *Int J Epidemiol*. 1997;26 Suppl 1:S181-189.
70. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, et al. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr*. 2005;8(7):920-7.

71. Campanini MZ, Mesas AE, Carnicero-Carreño JA, et al. Duration and Quality of Sleep and Risk of Physical Function Impairment and Disability in Older Adults: Results from the ENRICA and ELSA Cohorts. *Aging Dis.* 2019;10(3):557-69.
72. Sánchez-López M del P, Dresch V. The 12-Item General Health Questionnaire (GHQ-12): reliability, external validity and factor structure in the Spanish population. *Psicothema.* 2008;20(4):839-43.
73. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research.* 17(1):37-49.
74. García-Esquinas E, José García-García F, León-Muñoz LM, et al. Obesity, fat distribution, and risk of frailty in two population-based cohorts of older adults in Spain. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(4):847-55.
75. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, et al. Achievement of Cardiometabolic Goals in Aware Hypertensive Patients in Spain | Hypertension. 2012;60:898-905.
76. Ortolá R, García-Esquinas E, León-Muñoz LM, et al. Patterns of Alcohol Consumption and Risk of Frailty in Community-dwelling Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(2):251-8.
77. Guallar-Castillón P, Sagardui-Villamor J, Balboa-Castillo T, Sala-Vila A., Ariza Astolfi M.J, Sarrión Pelous MD, León-Muñoz LM, Graciani A, Laclaustra M, Benito C, Banegas JR, Artalejo FR. Validity and reproducibility of a Spanish dietary history. *PLoS One.* 2014; 9: e86074.
78. Ortolá R, García-Esquinas E, García-Varela G, et al. Influence of Changes in Diet Quality on Unhealthy Aging: The Seniors-ENRICA Cohort. *Am J Med.* 2019;132(9):1091-1102.e9.
79. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr.* 2011;141(6):1140-5. doi: 10.3945/jn.110.135566.

80. Sánchez-Martínez M, López-García E, Guallar-Castillón P, Cruz JJ, Orozco E, García-Esquinas E, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Social support and ambulatory blood pressure in older people. *J Hypertens*. 2016;34:2045-52.
81. García-Esquinas E, Pérez-Hernández B, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Ayuso-Mateos JL, Rodríguez-Artalejo F. Housing conditions and limitations in physical function among older adults. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70:954-60.
82. Mallen CD, Thoma E, Belcher J, Rathod T, Croft P, Peat G. Point-of-care prognosis for common musculoskeletal pain in older adults. *JAMA Intern Med*. 2013;173(12):1119-1125. doi:10.1001/jamainternmed.2013.962
83. Shah RC, Buchman AS, Boyle PA et al. Musculoskeletal pain is associated with incident mobility disability in community-dwelling elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66(1):82-88.
84. Manty M, Thinggaard M, Christensen K, Aviund K. Musculoskeletal pain and physical functioning in the oldest old. *Eur J Pain* 2014;18(4):522-529.
85. Blyth FM, Noguchi N. Chronic musculoskeletal pain and its impact on older people. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(2):160-168. doi: 10.1016/j.berh.2017.10.004
86. Landmark T, Romundstad P, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Associations between recreational exercise and chronic pain in the general population: evidence from the HUNT 3 study. *Pain*. 2011;152:2241-7.
87. Paley CA, Johnson MI. Physical Activity to Reduce Systemic Inflammation Associated With Chronic Pain and Obesity: A Narrative Review. *Clin J Pain*. 2016;32:365-70
88. Shiri R, Falah-Hassani K. Does leisure time physical activity protect against low back pain? Systematic review and meta-analysis of 36 prospective cohort studies. *Br J Sports Med*. 2017;51:1410-18.
89. Okifuji A, Hare BD. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res*. 2015;8:399-408.

90. Zhang TT, Liu Z, Liu YL, Zhao JJ, Liu DW, Tian QB. Obesity as a Risk Factor for Low Back Pain: A Meta-Analysis. *Clin Spine Surg.* 2018;31:22-27.
91. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain.* 2013;14:1539-52.
92. Dominick CH, Blyth FM, Nicholas MK. Unpacking the burden: understanding the relationships between chronic pain and comorbidity in the general population. *Pain.* 2012;153:293-304.
93. van Dijk GM, Dekker J, Veenhof C, van den Ende CH; Carpa Study Group. Course of functional status and pain in osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of the literature. *Arthritis Rheum.* 2006;55:779-85.
94. Bastick AN, Verkleij SP, Damen J, Wesseling J, Hilberdink WK, Bindels PJ, Bierma-Zeinstra SM. Defining hip pain trajectories in early symptomatic hip osteoarthritis--5 year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24:768-75.
95. Lee AL, Harrison SL, Goldstein RS, Brooks D. Pain and its clinical associations in individuals with COPD: a systematic review. *Chest.* 2015;147:1246-58.
96. Christensen VL, Holm AM, Kongerud J, Bentsen SB, Paul SM, Miaskowski C, Rustøen T. Occurrence, Characteristics, and Predictors of Pain in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pain Manag Nurs* 2016;17:107-18.
97. Ferreira PH1, Beckenkamp P, Maher CG, Hopper JL, Ferreira ML. Nature or nurture in low back pain? Results of a systematic review of studies based on twin samples. *Eur J Pain.* 2013;17:957-71.
98. Pai LW, Hung CT, Li SF, Chen LL, Chung Y, Liu HL. Musculoskeletal pain in people with and without type 2 diabetes in Taiwan: a population-based, retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:364.
99. Woo AK. Depression and Anxiety in Pain. *Rev Pain.* 2010;4:8-12.

100. Thapa S, Shmerling RH, Bean JF, Cai Y, Leveille SG. Chronic multisite pain: evaluation of a new geriatric syndrome. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(8):1129-1137.
101. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology - where do lifestyle factors fit in? *Br J Pain.* 2013;7:209-17. doi: 10.1007/s40520-018-1061-3.
102. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud de España 2017. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>. Acceso: 2 de noviembre, 2018.
103. The 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Disponible en: <https://health.gov/paguidelines/second-edition/report.aspx>. Acceso: 2 de noviembre de 2018.
104. Kelly GA, Blake C, Power CK, O'keeffe D, Fullen BM. The association between chronic low back pain and sleep: a systematic review. *Clin J Pain.* 2011;27(2):169-181. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181f3bdd5
105. Silva JAPD, Geenen R, Jacobs JWG. Chronic widespread pain and increased mortality: biopsychosocial interconnections. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2018;77(6):790-792. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211893
106. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med.* 2010;123(1):87.e7-35. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.05.028
107. Andersson H, Ejlertsson G, Leden I. Widespread musculoskeletal chronic pain associated with smoking. An epidemiological study in a general rural population. *Scand J Rehabil Med.* 1998;30(3):185-191.
108. Narouze S, Souzdalnitski D. Obesity and chronic pain: systematic review of prevalence and implications for pain practice. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(2):91-111. doi: 10.1097/AAP.0000000000000218

109. Walsh TP, Arnold JB, Evans AM, Yaxley A, Damarell RA, Shanahan EM. The association between body fat and musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 18 de 2018;19(1):233. doi: 10.1186/s12891-018-2137-0
110. Zhang T-T, Liu Z, Liu Y-L, Zhao J-J, Liu D-W, Tian Q-B. Obesity as a Risk Factor for Low Back Pain: A Meta-Analysis. *Clin Spine Surg.* 2018;31(1):22-27. doi: 10.1097/BSD.0000000000000468
111. Pinheiro MB, Ferreira ML, Refshauge K, et al. Symptoms of Depression and Risk of New Episodes of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(11):1591-1603. doi: 10.1002/acr.22619
112. Arola H-M, Nicholls E, Mallen C, Thomas E. Self-reported pain interference and symptoms of anxiety and depression in community-dwelling older adults: can a temporal relationship be determined? *Eur J Pain.* 2010;14(9):966-971. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.02.012
113. Ortolá R, García-Esquinas E, Sotos-Prieto M, et al. Mediterranean diet and changes in frequency, severity and localization of pain in older adults: The Seniors-ENRICA cohorts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021. doi: 10.1093/gerona/glab109.
114. Alzahrani H, Mackey M, Stamatakis E, Zadro JR, Shirley D. The association between physical activity and low back pain: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 03 de 2019;9(1):8244. doi: 10.1038/s41598-019-44664-8
115. Zhu K, Devine A, Dick IM, Prince RL. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine.* 2007;32(18):2012-2018. doi: 10.1097/BRS.0b013e318133fb82
116. Tesarz J, Eich W, Baumeister D, Kohlmann T, D'Agostino R, Schuster AK. Widespread pain is a risk factor for cardiovascular mortality: results from the Framingham Heart Study. *Eur Heart J.* 2019;40(20):1609-1617. doi: 10.1093/eurheartj/ehz111

117. Andersson HI. Increased mortality among individuals with chronic widespread pain relates to lifestyle factors: a prospective population-based study. *Disabil Rehabil.* 2009;31(24):1980-1987. doi: 10.3109/09638280902874154
118. Kadam UT, Thomas E, Croft PR. Is chronic widespread pain a predictor of all-cause morbidity? A 3 year prospective population based study in family practice. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1341-1348.
119. Nitter AK, Forseth KØ. Mortality rate and causes of death in women with self-reported musculoskeletal pain: Results from a 17-year follow-up study. *Scand J Pain.* 2013;4(2):86-92. doi: 10.1016/j.sjpain.2012.12.002
120. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2
121. Gahier M, Hersant J, Hamel JF, et al. A Simple Scale for Screening Lower-Extremity Arterial Disease as a Possible Cause of Low Back Pain: a Cross-sectional Study Among 542 Subjects. *J Gen Intern Med.* 2020; doi: 10.1007/s11606-020-05670-z.
122. Shcherbina A, Longacre M. The Association Between Atherosclerosis and Low Back Pain: A Systematic Review. *PM R.* 2017;9(11):1144-1156. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.04.007
123. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(10):1159-1172. doi: 10.1007/s00228-014-1734-6
124. Nicolson P, Williamson E, Morris A, Sanchez-Santos M, Bruce J, Silman A, Lamb SE. Musculoskeletal pain and loneliness, social support and social engagement among older adults: Analysis of the Oxford Pain, Activity and Lifestyle cohort. *Musculoskeletal Care.* 2020. doi: 10.1002/msc.1526
125. Wilkie R, Blagojevic-Bucknall M, Belcher J, Chew-Graham C, Lacey RJ, McBeth J. Widespread pain and depression are key modifiable risk factors

associated with reduced social participation in older adults. A prospective cohort study in primary care. *Medicine*.2016; 95(31): e4111

126. N Valtorta , M Kanaan, S Gilbody, B Hanratty. Loneliness, social isolation and risk of cardiovascular disease in the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Sep;25(13):1387-1396. doi: 10.1177/2047487318792696.
127. Thiem U, Lamsfuß R, Günther S et al. Prevalence of self-reported pain, joint complaints and knee or hip complaints in adults aged ≥ 40 years: a cross-sectional survey in Herne, Germany. *PLoS One*. 2013 Apr 30;8(4):e60753
128. García-Esquinas E, Rodríguez-Sánchez I, Ortolá R, et al. Gender Differences in Pain Risk in Old Age: Magnitude and Contributors. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(9):1707-1717. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.03.034

ARTÍCULO 1

García-Esquinas E, Rodríguez-Sánchez I, Ortolá R, et al. Gender Differences in Pain Risk in Old Age: Magnitude and Contributors. Mayo Clin Proc. 2019;94(9):1707-1717. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.03.034

ARTÍCULO 2

Rodríguez-Sánchez I, García-Esquinas E, Mesas AE, et al. Frequency, intensity and localization of pain as risk factors for frailty in older adults. Age Ageing. 2019;48(1):74-80.

ARTÍCULO 3

Rodríguez-Sánchez I, Ortolá R, Graciani A et al. Pain characteristics, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2021. doi: 10.1093/gerona/glab079. Online ahead of print.